

Aus dem Institut für Pathologie des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Licht- und elektronenoptische Untersuchung
über die Morphogenese der Schilddrüse
bei der Maus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Klaus Kohl

aus Winkel

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550817_0009

Aus dem Institut für Pathologie des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Licht- und elektronenoptische Untersuchung über die Morphogenese der Schilddrüse bei der Maus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Klaus Kohl

aus Winkel



Referent: Professor Dr. med. W. Maßhoff
Korreferent: Professor Dr. med. H.J. Merker

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 2. Juni 1972

Meinen Eltern

Inhaltsübersicht

=====

	Seite
Einleitung	1
Material und Methodik	3
Lichtmikroskopische Befunde	5
Elektronenmikroskopische Befunde	8
Diskussion	14
Zusammenfassung	28
Literaturverzeichnis	
Lebenslauf	

E i n l e i t u n g

=====

Die Embryonalentwicklung der Schilddrüse erfolgt durch Proliferation von Epithelsträngen vom Entoderm des Mundbodens, dem Tuberculum thyreoidium, das zwischen dem ersten Kiemenbogen, dem Unterkieferfortsatz, und dem zweiten Kiemenbogen gelegen ist. Die Epithelstränge proliferieren nach kaudal und bilden eine grubchenförmige Absenkung, das Foramen caecum. Beim Menschen beginnt diese Proliferation in der dritten Embryonalwoche. Die Anlage liegt ventral vor dem Truncus arteriosus und wächst an ihm entlang kaudalwärts bis an den unteren Rand des Kehlkopfes. Dabei besteht eine enge topische Beziehung der Epithelstränge zu diesem Gefäßstamm (KEIBEL u. Mitarb., 1911, FISCHER, 1929, FISCHINGER, 1967). Nach Abschluß des Descensus sprossen die Epithelstränge beiderseits nach lateral, der mittlere Anteil bleibt im Wachstum zurück.

Hinsichtlich des örtlichen und zeitlichen Beginns der Differenzierung bestehen nach den bisherigen Untersuchungen Unterschiede, die möglicherweise speziesabhängig sind. So fanden einige Untersucher die ersten follikelartigen Differenzierungen im Zentrum der Schilddrüsenanlage (BARGMANN, 1939, beim Menschen, JOST, 1953, beim Kaninchen). Andere Autoren berichten über Befunde bei Ratten, die auf den Beginn der Differenzierung in der Peripherie hindeuten (GORBMAN u. Mitarb., 1943 und GELOSO, 1961).

Nach Befunden beim Menschen (KEIBEL u. Mitarb., 1911, FISCHER, 1929, HAMILTON u. Mitarb., 1956, STARK, 1964, SUGIJAMA, 1967,) bei der Ratte (CARPENTER, 1959, GELOSO, 1961, FELDMAN u. Mitarb., 1962,) beim Kaninchen (WATERMAN, 1956,) und bei der Maus (van HEYNINGEN, 1961,) beginnt die

Fetalentwicklung der Schilddrüse zwischen dem mittleren und letzten Drittel der Schwangerschaft.

Nach biochemischen Untersuchungen sind beim Mäusefetus am 7. Tag ante partum unregelmäßig angeordnete Zellstränge ohne nachweisbare Jodaufnahme festzustellen. Am 6. Tag ante partum werden Mono- und Dijodthyronin und am 5. Tag ante partum Trijodthyronin sowie Thyroxin produziert (van HEYNINGEN, 1961). Die morphologischen Details dieser Funktionsaufnahme sind im Einzelnen noch nicht bekannt.

In dieser Arbeit soll versucht werden, bei der Schilddrüse der Maus durch kombinierte licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen die für die funktionelle Differenzierung wichtigen Schritte zu analysieren und mit den bisher bekannten biochemischen Befunden zu korrelieren.

M a t e r i a l u n d M e t h o d i k

=====

Untersucht wurden die Feten von 10 weiblichen weißen SPF-Mäusen vom Inzuchtstamm NMRI. Die Schwangerschaftsdauer wurde durch Scheidenabstriche bestimmt (PREISSECKER, 1958). Diese wurden nach Fixierung mit Methylalkohol mit Methylenblau gefärbt. Wir haben die Feten in Analogie zu vergleichbaren Untersuchungen anderer Autoren zu verschiedenen Zeitpunkten (am 15., 16., 17., 18., 19. und 20. Tag der Schwangerschaft) durch Sectio caesarea in Äthernarkose gewonnen und außerdem Tiere 1, 2 und 3 Tage post partum untersucht. Die Feten vom 15., 16. und 17. Tag der Schwangerschaft wurden in toto in 6%igem mit Michaelispuffer (pH 7,42) gepuffertem Glutaraldehyd vorfixiert. Bei den Feten vom 18., 19. und 20. Tag der Schwangerschaft und bei 1, 2 und 3 Tage alten Neugeborenen ist die Schilddrüse in Äthernarkose entfernt worden. Bei den jüngeren Feten wurde die Schilddrüse unter dem Lupenmikroskop präpariert.

Elektronenmikroskopische Präparationstechnik:

Doppelfixierung: Das Schilddrüsengewebe wurde für 4 Stunden in 6%igem mit Michaelispuffer (pH 7,42) gepuffertem Glutaraldehyd fixiert. Gründliches Auswaschen der Glutaraldehydlösung in Michaelispuffer durch mehrmaligen Wechsel, Aufbewahrung über Nacht in Michaelispuffer unter Zusatz von 3%iger Glukose, Nachfixierung in 2%iger ungepuffertem OsO_4 für 1 Stunde (SABATINI u. Mitarb., 1964). Entwässerung des Materials über die aufsteigende Acetonreihe und Einbettung in Vestopal W (KELLENBERGER u. Mitarb., 1956).

Herstellung der Semi-Dünnschnitte: Anfertigung von Semi-Dünnschnitten mit Glasmessern auf dem LKB-Ultratom III, Schnittdicke 0,5 - 1 μ . Färbung der Semi-Dünnschnitte mit konzentrierter Giemsa-Lösung nach Vorbehandlung der Schnitte mit 1%iger Perjodsäure (THOENES, 1960, mod. STOLPMANN, 1970).

Herstellung der Ultradünnschnitte: Anfertigung von Ultradünnschnitten mit einer Schnittdicke von 600 - 800 Å; Doppelkontrastierung mit 2%iger wässriger Uranylacetat- (WATSON, 1958) und Bleioxydlösung (WATSON, 1958, DALTON u. Mitarb., 1960, KARNOFSKY, 1961, REYNOLDS, 1963). Lichtmikroskopische Aufnahmen mit dem Foto-Mikroskop Orthomat Fa. Leitz mit AGP-Film. Elektronenmikroskopische Aufnahmen mit dem Siemens-EM 101 bei einer Strahlspannung von 80 kV.

L i c h t m i k r o s k o p i s c h e B e f u n d e :

I. Schilddrüsenanlage am 15. Tag der Fetalentwicklung

(Abb. L₁)

Die Schilddrüsenanlage liegt ventral vor der Trachea am kaudalen Pol des Kehlkopfknorpels. Sie besteht aus einem dichten Zellkomplex von Epithelzellen. Die Zellen sind groß und polygonal und besitzen ein relativ dichtes Cytoplasma mit einer deutlichen stellenweise granulären Basophilie. Die Zellkerne sind groß, ihr Chromatin ist unterschiedlich dicht. Oft enthalten sie große wandständig gelagerte Nukleoli.

Die Zellen sind vielfach so dicht gepackt, daß die Zellgrenzen auch im Semi-Dünnschnitt nicht exakt zu erkennen sind. Ganz selten lassen sich schmale interzelluläre Spalträume darstellen, die schon nach ihrem Aussehen keine Artefakte sein können. In den Epithelzellen sind Mitosen in unregelmäßiger Verteilung nachweisbar. Häufig liegen sie im inneren Drittel der Schilddrüsenanlage.

Eine bindegewebige Kapsel, die allerdings Unterbrechungen aufweist, grenzt die Schilddrüsenanlage gegen das umgebende Mesenchym ab. Die Bindegewebszellen besitzen meist eine polygonale Gestalt mit unterschiedlich langen Zellausläufern. Ihre Kerne sind groß, das Chromatingerüst ist locker strukturiert. In diesem Chromatingerüst finden sich oft ein oder mehrere Kernkörperchen. Die Interzellularräume sind unterschiedlich weit und unregelmäßig gestaltet. Die enge topische Beziehung zwischen der Schilddrüsenanlage und dem umgebenden undifferenzierten, lockeren Mesenchym macht eine Größen- und Gewichtsbestimmung der Schilddrüsenanlage nicht möglich.

II. Schilddrüsenanlage am 16. Tag der Fetalentwicklung

(Abb. L_{2a} u. L_{2b})

Die Verhältnisse zwischen dem 15. und 16. Tag der Fetalentwicklung sind dadurch gekennzeichnet, daß der kompakte Epithelkomplex in kleinere verschieden große Epithelaggregate durch Einsprossung von Bindegewebe mit Gefäßen aufgespalten wird. Häufig bestehen diese Zellaggregate aus 12 bis 15 Epithelzellen. Auch die kleineren Zellkomplexe sind von einer dünnen membranartigen Faserschicht umgeben. Seltener sind Anschnitte von Kapillaren auch innerhalb eines Komplexes nachweisbar.

Die Epithelien zeigen eine Dichtezunahme des Chromatingerüstes in den Kernen, ferner finden sich häufiger intranukleär mehrere verdichtete Kernkörperchen ungleicher Größe, die sich meist gegenüberliegen. Die Interzellularräume sind im Zentrum der Knötchen stellenweise etwas spaltförmig, während in der Peripherie Zellgrenzen und Interzellularräume nicht eindeutig erkennbar sind.

III. Schilddrüsenanlage am 17. Tag der Fetalentwicklung

(Abb. L_{3a})

Die Schilddrüsenanlage hat durch Volumen- und numerisches Wachstum deutlich an Masse zugenommen. Die durch Kapillaren und Bindegewebslamellen getrennten Zellaggregate liegen dicht beieinander. Innerhalb der einzelnen Zellkomplexe, die häufig ebenfalls aus 12 bis 15 Epithelzellen bestehen, ist eine Differenzierung dahingehend erkennbar, daß die Zellen sich zu einer soliden Knospe formieren. In dieser Knospe liegen die Zellkerne oft basal, d. h. sie zeigen eine näher zur Peripherie der Knospe gerichtete Position. Lumenwärts, d. h. zum Zentrum der Knospe, sind die Zellen durch eine homogene, deutliche Verdichtung abgegrenzt. Dies entspricht einer polaren Ausrichtung. Ferner ist eine beginnende Lumenbildung im Zentrum der Aggregate zu erkennen. Dieses Lumen ist mit einem

dichten, intensiv basophil gefärbten Material angefüllt. Vereinzelt sind in den Epithelien Mitosen nachweisbar. Die Zellaggregate, die kleineren Läppchen entsprechen dürften, sind von prall mit Erythrozyten gefüllten Kapillaren umhüllt. Weitere Details sind sonst in den Semi-Dünnschnitten nicht nachweisbar.

IV. Schilddrüsenanlage am 18. Tag der Fetalentwicklung

(Abb. L_{3b})

Die weitere Entwicklung ist durch eine größere Lumenbildung der Follikel gekennzeichnet. Hierbei werden die Follikelepithelien deutlich kleiner und besitzen vielfach eine kubische Gestalt. Die Zellkerne sind ebenfalls verkleinert, ihr Chromatingerüst erscheint verdichtet. Das Cytoplasma weist eine gleichmäßige Dichte auf. Die apikale Zellbegrenzung ist nicht gleichförmig, die Membran verläuft streckenweise wellenförmig und zeigt unterschiedliche Verdichtungen.

Der Inhalt in den Follikeln ist homogen und deutlich anfärbbar. Die einzelnen Follikel sind von der begleitenden Kapillare umhüllt. Zwischen den Follikeln befindet sich außer den Kapillaren noch lockeres Bindegewebe, das aus langgestreckten Bindegewebezellen und -Fasern besteht.

Elektronenmikroskopische Befunde

=====

I. Schilddrüsenanlage am 15. Tag der Fetalentwicklung

Elektronenmikroskopisch bestehen die Zellkomplexe aus undifferenzierten Zellen. Die Zellen sind polygonal und in dem reichlichen Cytoplasma finden sich neben großen, häufig ovalen Kernen wenig Zellorganellen (Abb. E 1).

Das Chromatin der Kerne liegt überwiegend als Euchromatin in Form von wenig elektronendichten, feinen Filamenten vor; selten sind kleine, kernwandständig gelegene Verdichtungsbezirke (Heterochromatin) zu erkennen (Abb. E 2).

In einigen Zellen sind ebenfalls oft kernwandnahe unterschiedlich große nukleoläre Regionen zu sehen. Manche dieser Zellen befinden sich in Mitose (Abb. E 3a).

Gegen das wenig elektronendichte, organellenarme und feingranuläre Cytoplasma sind die Kerne durch ihre charakteristische Doppelmembran abgegrenzt.

In diesen Kernmembranen lassen sich zahlreiche Kernporen nachweisen, die durch eine Verschmelzung der äußeren und inneren Kernmembran entstehen. Die Porengröße beträgt annähernd 45 nm (Abb. E 3b).

Das Cytoplasma ist reich an fein verteilten Ribosomen, deren Durchmesser ca. 15 nm beträgt (Abb. E 2). Vielfach sind diese zu mehreren zusammengelagert (Abb. E 2). Diese Polysomen besitzen oft eine Oktaederform.

Nicht selten sind sie unregelmäßig verteilt der äußeren Kernlamelle besonders im Bereich der Kernporen angelagert (Abb. E 3b).

Als weitere Zellorganellen lassen sich im Cytoplasma kurze, schlanke Membranschläuche des endoplasmatischen Retikulums feststellen (Abb. E 2).

Mit Ribosomen besetzte Membranen, Ergastoplasma-lamellen, sind in diesen Entwicklungsstadien sehr selten. Die Innenräume des Vesikel und Membranschläuche sind eng und weitgehend optisch leer. Nur vereinzelt enthalten sie feinfilamentäres oder feingranuläres,

wenig elektronendichtes Material (Abb. E 3a). Die Zahl der überwiegend ovalen Mitochondrien ist gering. Von der Innenmembran ragen nur kurze stummelförmige Cristae in den mit wenig elektronendichtem feingranulärem Material gefüllten inter-cristären Raum hinein. Der intracristäre Spalt ist eng (Abb. E 2).

Der Kontakt der einzelnen Zellen untereinander ist sehr eng. Der Spalt zwischen den Zellmembranen ist auffallend schmal, nur ganz vereinzelt abschnittsweise spindelförmig erweitert (Abb. E 3a). Im Bereich der Endpunkte der Erweiterungen ist der interzelluläre Spaltraum abschnittsweise aufgehoben, die äußeren Schichten der typisch dreigeschichteten jeweiligen Zellmembran (tight junctions) sind miteinander verschmolzen (Abb. E 3a) Desmosomen sind während dieses Entwicklungsstadiums nicht nachweisbar.

Der Epithelkomplex wird umhüllt von Fibroblastenfortsätzen, die diskontinuierlich angeordnet und lang ausgezogen sind und von schlanken Kollagenfibrillen, die häufig gewunden verlaufen (Abb. E 3b). Unmittelbar der Zellmembran der Epithelzellen aufliegend findet sich ein lockeres feinfilamentäres Netzwerk eines basalmembran-artigen Materials. In der näheren Umgebung sind zahlreiche junge Kapillaren, die ebenfalls außen nur von einer dünnen diskontinuierlich verlaufenden Basalmembran umgeben sind, in dem lockeren Mesenchym nachweisbar (Abb. E 1).

II. Schilddrüsenanlage am 16. Tag der Fetalentwicklung

Die Zellkomplexe bestehen immer noch aus undifferenzierten polygonalen Zellen. Das Cytoplasma verhält sich im Vergleich mit den Befunden vom 15. Tag gleichartig (Abb. E 4).

Zwischen den Epithelien treten Interzellularspalten auf (Abb. E 4). Diese zeigen anfänglich eine glatte Begrenzung, während sie später durch Mikrovilli und

vesikelartige Ausstülpungen des Cytoplasmas unregelmäßig gestaltet und erweitert sein können. Im Bereich dieser Spaltbildungen erscheinen die interzellulären Kontakte sehr eng. Hier finden sich die tight junctions (Abb. E 5).

In der näheren Umgebung der Spaltbildungen sind im Cytoplasma der angrenzenden Zellen auffallend gehäuft Vesikel nachweisbar (Abb. E 7).

Der Kontakt der Epithelzellkomplexe zum umgebenden Bindegewebe wird enger und die Interzellularräume sind verschmälert (Abb. E 5).

III. Schilddrüsenanlage am 17. Tag der Fetalentwicklung

Die Epithelzellkomplexe sind durch eine zunehmende Differenzierung ihrer Zellen charakterisiert (Abb. E 6).

Das Chromatingerüst der Kerne zeigt eine Zunahme von kernwandständigen stark verdichteten Bezirken von Heterochromatin (Abb. E 6).

Unterschiedlich große nukleäre Regionen liegen teils kernwandnah, teils verstreut im Karyoplasma. Auch hier sind die Kerne durch eine Doppelmembran mit zahlreichen Kernporen vom Cytoplasma getrennt (Abb. E 7).

Im Cytoplasma haben die einzelnen Zellorganellen insgesamt an Zahl zugenommen. Zahlreiche Ribosomen sind zu Polysomen zusammengelagert (Abb. E 7).

Die Membranschläuche des endoplasmatischen Retikulums kommen nur noch vereinzelt vor. Dafür haben die mit zahlreichen Ribosomen besetzten Membranen, Ergastoplasmalamellen, stark an Zahl zugenommen (Abb. E 7).

Dieses Membransystem ist vielfach cisternenartig erweitert und mit einer feingranulären elektronendichten Matrix angefüllt. Die Mitochondrien sind zahlreicher, von ovaler bis runder Gestalt und haben an Größe zugenommen. Die Innenmembran trägt lange Cristae, die fast den ganzen Innenraum durchziehen, der mit wenig elektronendichtem feingranulärem Material angefüllt ist (Abb. E 7).

Im Zentrum von Epithelzellkomplexen bahnt sich eine

Lumenbildung an, indem sich die interzellulären Spalten, die durch tight junctions begrenzt sind, erweitern. In diesem Stadium lassen sich auch im Bereich der apikalen Zellmembranabschnitte Desmosomen feststellen (Abb. E 7).

Die Lumina sind durch Mikrovilli und vesikelähnliche Cytoplasmafortsätze der angrenzenden Zellen unregelmäßig begrenzt (Abb. E 6).

Im apikalen lumenwärtigen Zellpol finden sich auffallend häufig zahlreiche, mit wenig elektronendichtem Material gefüllte Vesikel (Abb. E 8).

Daneben treten dort auch vereinzelt aus stark elektronendichtem Material bestehende runde bis ovale Körperchen, dense bodies, auf (Abb. E 8).

Am basalen Zellpol sind häufig zwischen den Basalmembranen der Endothel- und Epithelzellen noch spindelförmige Spalträume mit einem sehr engen Kontakt zu den angrenzenden Kapillaren nachweisbar. Diese Kapillaren sind dem Typ II B (nach BENNET u. Mitarb., 1959) zuzuordnen (Abb. E 8). Typ II B ist charakterisiert durch interzelluläre Fenestrations- und Perforationen mit einer diskontinuierlichen Basalmembran.

IV. Schilddrüsenanlage am 18. Tag der Fetalentwicklung

In den Follikelepithelzellen treten nach wie vor gehäuft Mitosen auf (Abb. E 9).

Die Zellen, die sich in Mitose befinden, entsprechen in ihrer Ultrastruktur den undifferenzierten Zellen der Schilddrüsenanlage am 15. Tag (vergleiche Abb. E 2).

Das Ergastoplasma der Epithelzellen weist stark erweiterte Cisternen auf, die mit feingranulärem, wenig elektronendichtem Material gefüllt sind (Abb. E 8). Am basalen Zellpol findet man gehäuft unregelmäßig geformte, unterschiedlich große Vesikel mit auffallend dichtem homogenem Material. Sie sind meist

der unteren Zellmembran angelagert und vereinzelt auch im Cytoplasma der Endothelzellen nachweisbar (Abb. E 8).

V. Schilddrüse post partum

Der überwiegende Teil der Follikelepithelzellen läßt einen hohen Differenzierungsgrad erkennen (Abb. E 12).

Daneben finden sich aber auch noch undifferenzierte Zellen. Die Mitochondrien sind klein, ihre Cristae leistenförmig angeordnet und zwischen den Cristae befindet sich eine granuläre Matrix (Abb. E 12). Zwischen den einzelnen Zellen sind Desmosomen nachweisbar (Abb. E 12).

Vesikel mit einer elektronendichten Matrix sind gehäuft in den langausgezogenen Cytoplasmafortsätzen, besonders in der Nähe der basalen und lumenwärtigen Zellmembran nachweisbar (Abb. E 12).

Die Basalmembrananteile der Endothel- und Epithelzellen sind nicht mehr voneinander zu trennen.

Die Basalmembran besteht aus einem dichten Netzwerk feinfilamentären Materials. Die Endothelzellen ausgereifter Kapillaren - diese sind dem Typ II A (nach BENNET u. Mitarb., 1959, weisen sie interzelluläre Fenestrations und Perforationen und eine kontinuierliche Basalmembran auf) zuzuordnen - besitzen ovale oder gekerbte Kerne mit deutlichen Verdichtungsbezirken an der Kernwandmembran.

Nukleolen sind selten. Häufig sind auch im Cytoplasma dieser dicht angrenzenden Endothelzellen elektronendichte Vesikel nachweisbar (Abb. E 11). Nach Ausreifung der Follikel werden in Zellen keine Mitosen mehr beobachtet.

VI. Parafollikuläre Zellen

Die aus dem Ultimobronchialkörper stammenden parafollikulären Zellen (NONIDEZ, 1932) auch C-Zellen genannt, sind in den frühen Entwicklungsstadien der Schilddrüse durch elektronenmikroskopische Untersuchungen nicht von den Follikelepithelzellen zu unterscheiden. In den späteren

Stadien der Schilddrüsenentwicklung nach der Follikelbildung und Ausreifung der Anlage finden sich Zellen, die von der Basalmembran des Follikels umschlossen sind und nicht an das Follikellumen angrenzen. Sie sind größer als eine normale Follikelepithelzelle und lassen keine polare Ausrichtung erkennen. In einem optisch hellen, feingranulären Cytoplasma liegen verstreut membranumschlossene Granula mit einem Durchmesser von 1000 bis 3000 Å und einem Inhalt von wechselnder Dichte. Der Zellkern ist groß, rund bis gering oval und von einer zarten Membran umgeben (Abb. E 13).

Da es keine eindeutigen cellulären Merkmale für C-Zellen auch nicht hinsichtlich der Ultrastruktur gibt, kann für die Identifizierung dieses Zelltyps histologisch und elektronenoptisch nur ihre Lokalisation im Zellverband des Follikelepithels herangezogen werden. Derzeit lassen sich diese Zellen nur durch bestimmte histochemische Untersuchungsmethoden von den Follikelepithelien unterscheiden.

Zusammenfassung der morphologischen Befunde

Am 15. Tag der Fetalentwicklung besteht die Schilddrüsenanlage aus Epithelzellkomplexen, die nach Kern- und Cytoplasmastruktur aus undifferenzierten Zellen aufgebaut sind. Die einzelnen Entwicklungsschritte sind gekennzeichnet durch numerisches Wachstum und eine zunehmende zelluläre Differenzierung. Parallel der zellulären Differenzierung geht eine Erweiterung des interzellulären Spaltes, eine Lumenbildung, die an Größe immer mehr zunimmt. Bei gleichzeitiger polarer Ausrichtung der Epithelzellen wird die apikale Zelloberfläche durch Mikrovilli gestaltet. Die interzellulären Räume im Mesenchym zeigen eine engere Zusammenlagerung der Epithelzellkomplexe und der Kapillaren. Im ausgereiften

Follikel treten in den Epithelzellen denses und Vesikel mit und ohne Inhalt auf.

D i s k u s s i o n

=====

Die Schilddrüsenanlage entwickelt sich in der Fetalzeit aus dem Entoderm des Mundbodens, in dem undifferenzierte Zellverbände kaudalwärts proliferieren. Die diesbezüglichen Untersuchungen betreffen zum einen die morphologische Entwicklung der Schilddrüsenanlage (NORRIS, 1916 und 1918; FUJITA u. Mitarb., 1966; SUGIJAMA, 1967; SHEPHARD, 1968), zum anderen behandeln sie histochemische und biochemische Befunde im Verlauf der Morphogenese (van HEYNINGEN, 1961; SHEPHARD, 1965; SHEPHARD u. Mitarb., 1965).

In Übereinstimmung mit der Entwicklung anderer Organe ist bei der Schilddrüsenentwicklung eine zelluläre und eine gewebliche Differenzierung zu unterscheiden. Diese Differenzierungsvorgänge lassen sich, da sie sich wechselseitig beeinflussen, nur schwer voneinander trennen und müssen deshalb im Zusammenhang gesehen werden.

Kriterien der undifferenzierten Zelle

Zellkerne undifferenzierter Zellen der Schilddrüsenanlage in der frühen Fetalentwicklung sind groß und besitzen viel Euchromatin. Heterochromatische Bezirke und Nukleoli sind ausgesprochen selten, wie auch aus cytochemischen und autoradiographischen Untersuchungen (SHEPHARD u. Mitarb., 1964; SHEPHARD, 1965) bekannt ist. Vergleichbare morphologische und cytochemische Befunde wurden auch an Zellkernen undifferenzierter Zellen anderer Organe verschiedener Spezies beschrieben (KONIGSBERG, 1965; HAY, 1965 (Myoblasten); DeHAAN, 1965 (undifferenzierte

Herzmuskelzelle); SOROKIN, 1965 (undifferenzierte Alveolarepithelzellen); STOLPMANN, 1969 (Retikulumzelle)). In undifferenzierten Zellen finden sich freie und fein im Cytoplasma verteilte Ribosomen (HILFER, 1964; SHEPHARD, 1968). Oft sind sie zu Polysomen aggregiert (FUJITA, 1966). Diese nicht an die Membranen des endoplasmatischen Retikulums (ER) gebundenen Ribosomen sind charakteristisch für undifferenzierte Zellen und werden auch bei der Entwicklung anderer Organe gefunden (DeHAAN, 1965; HAY, 1965; KONIGSBERG, 1965; SOROKIN, 1965).

Nach der Natur der an den Ribosomen synthetisierten Proteine kann man zwei Hauptgruppen von Zellen unterscheiden. Einmal die 'secreting cells', zum anderen die 'retaining cells'. Bei ersterem Zelltyp sind die Ribosomen hauptsächlich an den Membranen des ER lokalisiert und die Proteine, die dort synthetisiert werden, werden von der Zelle sezerniert (HOWATSON u. Mitarb., 1955; PALADE, 1955; BERNHARD, 1961; BIRBECK u. Mitarb., 1961; MERKER, 1961; PORTER, 1961; BEHNKE, 1963; WADDINGTON u. Mitarb., 1963; MERKER, 1964; HAY, 1965). Bei den 'retaining cells' finden sich die Ribosomen fast ausschließlich frei im Cytoplasma verteilt, wobei die synthetisierten Proteine Strukturprotein darstellen und für den eigenen Zellaufbau verwendet werden (HAY, 1965).

Ein weiteres Kennzeichen undifferenzierter Zellen ist das seltene Vorkommen von Zellorganellen. So finden sich beispielsweise im Cytoplasma undifferenzierter Zellen wenig Membranschläuche oder Vesikel des ER. Nur ganz vereinzelt weisen Membranen des ER einen diskontinuierlichen Ribosomenbesatz auf. Die Mitochondrien sind klein und besitzen nur kurze Cristae. Dies weist nach Untersuchungen LEHNINGERS (1964) darauf hin, daß derartige

Zellen keinen hohen Energieumsatz haben. Der Golgi-Komplex ist häufig deutlich geprägt (HILFER, 1964; FUJITA u. Mitarb., 1966; SHEPHARD, 1968). Die Bedeutung dieses Zellorganells ist bei undifferenzierten Zellen weitgehend unbekannt.

Nach biochemischen Untersuchungen wird in der frühfetalen Schilddrüsenentwicklung bei der Maus noch kein spezifisches Protein, das Thyreoglobulin, synthetisiert. Bei anderen Spezies konnten CARPENTER (1959), van HEYNINGEN (1961) und FUJITA und Mitarb. (1966), weder eine Synthese von Thyreoglobulin noch eine Jodaufnahme nachweisen.

Zwischen den einzelnen Epithelzellen besteht häufig ein sehr enger Kontakt. In diesen Bereichen findet sich eine Verschmelzung der äußeren Proteinschichten der dreigeschichteten Zellmembran ('unit membrane', ROBERTSON, 1961), die als 'lamina occludens' oder als 'tight junctions' bezeichnet werden. Ähnliche Befunde finden sich ebenso bei Herzmuskelzellen. (DeHAAN, 1965), zwischen Myoblasten (KONIGSBERG, 1965; HAY, 1965), bei Retikulumzellen im lymphoretikulären Gewebe (STOLPMANN, 1969) bzw. auch zwischen unterschiedlich differenzierten Zellen wie Plasmazellen und Histiozyten (STOLPMANN, 1969) wie auch bei der Schilddrüse anderer Spezies (SHEPHARD u. Mitarb., 1964; FUJITA u. Mitarb., 1966; SHEPHARD, 1968). Derartige Zellkontakte können ein mechanisches interzelluläres Befestigungselement darstellen, um den Zusammenhalt bei der Follikelbildung zu gewährleisten, wie sie auch bei anderen Zellen, die eine freie Fläche begrenzen, z. B. der Epidermis, am Beginn der Histogenese nachgewiesen wurden (MERCER, 1965). Außerdem könnten die tight junctions auch den Interzellularspalt gegen innere und äußere Oberflächen abdichten. Ferner wären an diesen Stellen engen Kontaktes zwischen den einzelnen Zellen ein Stoff- und damit auch ein Informations-

austausch möglich. Ein Ionenaustausch ist im Bereich derartiger Kontaktpunkte sowohl zwischen Leber- als auch Nierenepithelien nachgewiesen (LOEWENSTEIN, 1966).

Differenzierung

Allgemeines zur Differenzierung (Literaturübersicht)

Durch vergleichende morphologische und biochemische Untersuchungen lassen sich Wandlungen nachweisen, die einen Einblick in die Dynamik der Zell- und Gewebisdifferenzierung gewähren. Hierbei sind zwei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen die Differenzierung und die Modulation. Unter Modulation versteht man eine reversible, nicht progressive Form- und Funktionsänderung differenzierter Zellen als Reaktion auf wechselnde Außenbedingungen (BECKER, 1964). Dagegen ist die Differenzierung eine progressive Zellveränderung mit Ausrichtung auf eine Zell-spezialisierung im Laufe der Entwicklung eines vielzelligen Organismus (BECKER, 1964). Sie ist irreversibel. Dies bedeutet, daß der Differenzierungszustand auch erhalten bleibt, wenn das auslösende Moment zur Differenzierung nicht mehr besteht, bzw. daß der einmal programmierte Differenzierungszustand bei einer möglichen Zellteilung in den Tochterzellen wieder erreicht wird. Während der Differenzierung werden spezifische Gengruppen blockiert, indem sich geeignete Histonmoleküle anhängen. Dadurch bilden sich charakteristische und stabile Enzymmuster (BECKER, 1964). Die nicht blockierten Genabschnitte werden dereprimiert und damit wird ihre genetische Information selektiv ausgewertet (BEERMANN, 1963). Die Informationen in der DNS in Form des genetischen Codes ermöglichen nicht nur die Reduplikation der jeweiligen Zelle, sondern auch die zelluläre Differenzierung und damit verbunden auch die sehr verschiedenartigen Stoffwechselleistungen von Zellen (GOODWIN, 1966; WINOGRADE u. Mitarb., 1966).

Wie eine Genaktivierung beispielsweise für eine bestimmte Zelldifferenzierung vor sich geht, ist im Einzelnen noch ungeklärt. Möglicherweise erfolgt dies durch Repressoren, die von bestimmten Regulatorgenen gebildet werden. Die Repressoren zeigen eine doppelte Spezifität, einmal zu einem bestimmten Effektor und dann zu einem bestimmten Operator, dem Operatorgen (JUNGBLUT u. Mitarb., 1967; SEKERIS, 1967). Es gibt zwei Typen von Repressoren, die einen blockieren bei Anwesenheit des Effektors, die anderen bei Abwesenheit des Effektors die Operatorgene (BRESCH, 1965). Während über diese Wirkung kaum ein Zweifel besteht, gibt es bezüglich der Natur der Effektoren mehrere Möglichkeiten. Als Effektoren kommen Hormone in Betracht, wie z. B. das Ecdyson, das die Häutung bei Insekten induziert (KARLSON, 1966), oder Sexualhormone, wie Untersuchungen zur Keimentwicklung bei Säugetieren gezeigt haben (ROSSI, 1964) oder für die Entwicklung des Vaginalepithels bei jungen Mäusen unter Östradioleinfluß (HARDY, 1953). Ferner haben Untersuchungen von HERRMANN (1967) ergeben, daß die Proteinsynthese in der Nebennierenrinde durch Stimulation mit ACTH gesteigert bzw. durch die Kortisonapplikation über längere Zeit vermindert wird. Auch Vitamine können eine Genaktivierung bewirken, wie beispielsweise das Vit. A bei der Entwicklung des Ektoderms von Hühnerembryonen (FELL u. Mitarb., 1952; WEISS u. Mitarb., 1955). Es ist noch ungeklärt, wo die genaktivierenden Stoffe ihre Wirkung entfalten. Ob sie in das Cytoplasma aufgenommen und dort verarbeitet werden, oder ob die Induktion der Genaktivierung schon an der Zellmembran stattfindet, d. h., daß nur die zur Induktion erforderliche Information nach innen gelangt. Für die letztgenannte Möglichkeit könnte das im Bereich von Verschmelzungszonen der äußeren Zellmembranschichten bei Histiozyten und Lymphozyten nachgewiesene absorbierte DNS- und RNS-haltige Material sprechen (LINDHOLM u. Mitarb., 1967; SURA u. Mitarb., 1967).

Eigene Untersuchungen zur Differenzierung

Parallel zu den oben beschriebenen biochemischen Vorgängen während der Differenzierung spielen sich im Nukleus der Follikelepithelzelle verschiedene Gestaltwandlungen ab. Schon im Lichtmikroskop zeigt sich, daß der Zellkern nach basal verlagert wird (HILFER, 1964). Diese Verlagerung könnte dadurch bedingt sein, daß die vorwiegend im apikalen Zellpol gelegenen an der Proteinsynthese beteiligten Zellorganellen (ER, Golgi-Komplex, kleinere und größere Vesikel) zahlen- und größenmäßig zunehmen. Der Kern selbst zeigt eine Größenzunahme. Diese funktionelle Kernschwellung geht sowohl auf einen vermehrten Wassereinstrom zurück (BENNINGHOFF, 1950) als auch auf eine Zunahme des Gesamtproteingehaltes (SANDRITTER u. Mitarb., 1963). Im Verlauf der Differenzierung ist elektronenmikroskopisch eine Zunahme der kernwandständig gelegenen Bezirke von Heterochromatin zu erkennen. Ebenso nehmen die kernwandständig, aber auch verstreut im Karyoplasma gelegenen verschieden großen nukleären Regionen zu. Die Heterochromatisierung entspricht biochemisch einer Zunahme des Histon-gehaltes und bedeutet funktionell eine zunehmende Blockade aktiver Genabschnitte. Das vermehrte Auftreten von Nukleolen weist auf eine Steigerung der Proteinsynthese hin. Autoradiographisch wurden Vorstufen der RNS im Nukleolus nachgewiesen; diese mit 3H-Uridin markierte RNS konnte später in den Ribosomen im Cytoplasma registriert werden (GOLDSTEIN u. Mitarb., 1955; OEHLERT, 1961; KIEFER u. Mitarb., 1966). Die im Zellkern zu den aktivierten Genabschnitten der DNS komplementäre Polynukleotidkette, die m-RNS, gelangt durch die Kernporen in das Cytoplasma und lagert sich an Ribosomen an. An diesen Ribosomen werden die Polypeptidketten

entsprechend der in der m-RNS enthaltenen Information synthetisiert (BRESCH, 1965). Die während der Differenzierung im Cytoplasma auftretenden Erscheinungen an den Zellorganellen sind eng mit der Differenzierung im Kern korreliert, die Anzahl der freien Ribosomen nimmt ab. Dieser Befund läßt sich dadurch erklären, daß für die Strukturbildung der Zelle die meisten Syntheseschritte allmählich abgelaufen sind und nur noch relativ wenige Strukturproteine gebildet werden. In dieser Phase müssen die spezifischen Organellen ausgeprägt und verfeinert bzw. vervollkommenet werden. Mit der Ausbildung bestimmter Zellorganellen können die Zellen ihre eigentliche Funktion zur Synthese bestimmter Proteine, wie beispielsweise das Thyreoglobulin, erfüllen.

Im Gegensatz zu den Strukturproteinen werden diejenigen Proteine, die ein spezifisches Sekretionsprodukt darstellen, an den Ribosomen synthetisiert, die als kontinuierlicher Besatz den Lamellen des ER aufsitzen (WISSIG, 1960; HILFER, 1964; SHEPHARD, 1965; FUJITA u. Mitarb., 1966; TOUJAS u. Mitarb., 1969; SHEPHARD, 1968). Die Ribosomen entsprechen den osmiophilen Paladeschen Granula und haben einen Durchmesser von 80-150 Å (ROOS, 1960). Vergleichende morphologische und biochemische Untersuchungen haben gezeigt, daß enge quantitative Beziehungen zwischen der Bildungsrate von RNS und Protein bestehen (HAGEMANN, 1958; BRACHET, 1959; SIEKEVITZ, 1959; BERNHARD, 1961). Gleichzeitig werden die Membransysteme des ER dadurch cisternenartig erweitert, daß das an den Membranen synthetisierte Eiweiß im Innenraum gestapelt wird. Parallel zu den Veränderungen des Karyoplasmas und des ER werden die Mitochondrien größer und die Zahl ihrer Cristae nimmt zu. Die Größe der Mitochondrien sowie Größe und Zahl der Cristae bezeichnen eine höhere Energieproduktion, die unter anderem auf eine gesteigerte Zellfunktion hinweist (LEHNINGER, 1964).

Während der Differenzierung wird nicht nur Protein synthetisiert, es wird auch Jod in die Zellen aufgenommen, was auf den Beginn der späteren Drüsenfunktion schließen läßt (van HEYNINGEN, 1961). Thyreoglobulin wird erst mit beginnender Lumenbildung in den Follikel sezerniert (NADLER u. Mitarb., 1964; van HEYNINGEN, 1965; NADLER, 1965). Hierbei treten am apikalen Zellpol gehäuft zahlreiche mit wenig elektronendichtem Material gefüllte Vesikel auf. Diese enthalten das synthetisierte Thyreoglobulin. In diesen Vesikeln wird das Thyreoglobulin zum Follikellumen transportiert, in dem es gespeichert wird (WOLLMAN u. Mitarb., 1955; NADLER u. Mitarb., 1964; MAUCHAMP u. Mitarb., 1965; SEED u. Mitarb., 1965; FUJITA u. Mitarb., 1966; TOUJAS u. Mitarb., 1969). Entsprechend der mit der Differenzierung zunehmenden spezifischen Proteinsynthese erhöht sich die Anzahl der dieses Protein transportierenden Vesikel. Außer diesen Vesikeln finden sich runde bis ovale, stark elektronendichte den Lysosomen entsprechende Körperchen, die auch von anderen Autoren beschrieben wurden (EKHOLM u. Mitarb., 1957 u. 1966; WISSIG, 1960 u. 1963; HILFER, 1964; SHEPHARD, 1965; FUJITA u. Mitarb., 1966; HEIMANN, 1966/67; SCHWARZ, 1967; SHEPHARD, 1968; TOUJAS u. Mitarb., 1969). Histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß diese Körperchen verschiedene Enzyme enthalten können wie Ribonuklease, DNase II, saure Phosphatase, Phospho-proteinphosphatase, Katepsin A, B und C, Kollagenase, α -Glukosidase, β -N-Azetylglukosaminosidase, β -Glukuronidase, α -Mannosidase und Arylsulphatase A und B (DeDUVE, 1963). Die saure Phosphatase wird von der Zelle zur Bereitstellung des Thyroxins benötigt, das an das Kapillarlumen abgegeben wird.

In ausdifferenzierten Schilddrüsenfollikel sind zahlenmäßig am häufigsten im basalen Cytoplasma

unterschiedlich große Vesikel mit auffallend dichtem homogenem Material nachweisbar. Bei diesen Gebilden handelt es sich wahrscheinlich um Sekretgranula, wie sie von SCHWARZ (1967) bei der Stimulation der Rattenschilddrüse beschrieben wurden. Diese Sekretgranula enthalten das Schilddrüsenhormon, das transzellulär durch das Endothel der Kapillaren transportiert und in das Lumen abgegeben wird.

Der apikale Zellpol ist unregelmäßig gestaltet infolge zahlreicher Mikrovilli. Diese werden im Verlauf der Differenzierung immer zahlreicher (EKHOLM u. Mitarb., 1957 und 1966; WISSIG, 1960 und 1963; HILFER, 1964; SHEPHARD, 1965; FUJITA u. Mitarb., 1966; HEIMANN, 1966/67; SHEPHARD, 1968; TOUJAS u. Mitarb., 1969).

Die Mikrovilli entstehen, indem sich die Zellmembran an der Oberfläche durch fortlaufende Neubildung von Membranmaterial vermehrt faltet. HILFER (1964) fand, daß zur gleichen Zeit im Golgiapparat eine starke Aktivität nachweisbar ist und davon ausgehend im apikalen Cytoplasma vermehrt Vesikel auftreten. Diese werden mit großer Wahrscheinlichkeit in die Membran eingebaut und vergrößern auf diese Weise die Membranoberfläche. Ähnliche Befunde hatte BRADWAY schon 1929 beschrieben. Diese Vergrößerung ist eng mit der Zellfunktion, speziell der Aufnahme und Abgabe von Thyreoglobulin, korreliert.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß man bei der zellulären Differenzierung einerseits zwischen einer vermehrten Synthese von Strukturproteinen und andererseits einer für die spezifischen Zellfunktionen charakteristischen Bildung von Zellorganellen, und damit den Beginn einer Synthese von spezifischen Proteinen unterscheiden kann. Morphologische Kennzeichen dieser zellulären Differenzierung sind bei der Schilddrüse eine Vergrößerung des Zellkerns verbunden mit einer

Heterochromatisierung, das vermehrte Auftreten von Nukleoli, eine Zunahme an Zahl und Größe des ER, die angelagerten Ribosomen, der Golgi-Komplex, die kleineren und größeren Vesikel, die Mitochondrien und die Mikrovilli.

Parallel der zellulären Differenzierung geht die gewebliche Differenzierung. Diese ist gekennzeichnet durch die Bildung eines Lumens zwischen mehreren Zellen und damit der Formation eines Follikels. Mit dieser Follikelbildung steht die Zunahme des Gefäß-Bindegewebes in Zusammenhang. Dieses umgibt anfangs die Epithelkomplexe und besteht aus einer Basalmembran, Fibroblasten, schlanken Kollagenfibrillen und jungen Kapillaren. Während der Entwicklung findet sich zunächst ein engerer Kontakt mit den Epithelzellen und dem Gefäßbindegewebe. Im Zuge der Proliferation werden die soliden Epithelkomplexe septiert und in kleinere Einheiten (die Läppchen) unterteilt (SHEPHARD u. Mitarb., 1964; FUJITA u. Mitarb., 1966). An einzelnen Follikeln findet sich eine deutliche zahlenmäßige Zunahme an Kapillaren. Im ausdifferenzierten Zustand liegt nahezu jede Follikelepithelzelle einer Kapillarwand an. Durch die enge topische Beziehung zwischen den Follikelepithelzellen einerseits und dem Kapillarsystem andererseits ist die Funktion dieses endokrinen Organs gewährleistet. Die charakteristische Anordnung der Zellorganellen, die Lumenbildung und die Lage der einzelnen Zellen zu den Gefäßen sind morphologische Kriterien, die eine Unterscheidung in einen apikalen, lumenwärtigen und einen basalen Zellabschnitt ermöglichen. Diese polare Ausrichtung zeigt sich auch in funktioneller Hinsicht. Am apikalen Zellpol werden das synthetisierte Thyreoglobulin sezerniert und das im Follikellumen jodierte Thyreoglobulin resorbiert. Am basalen Zellpol hingegen wird das in der Zelle enzymatisch

aufbereitete Thyroxin an das Endothel und in das Kapillarlumen abgegeben. Morphologisch manifestiert sich die polare Ausrichtung hauptsächlich in einer basalwärtigen Verlagerung des Nukleus, dem vermehrten Auftreten von dichten Körperchen und kleinen Vesikeln am apikalen Zellpol.

Über die Entstehung des Follikellumens gibt es verschiedene Theorien. Bei älteren Untersuchern entsteht das Lumen durch partielle oder totale Degeneration einer Epithelzelle (WÖLFLE, 1880; LUSTIG, 1891), oder es geht aus einer Urmutterzelle durch Teilung hervor, wobei sich zwischen den beiden Tochterzellen eine Höhle bildet (HEIDENHAIN, 1921; UHLENHUT, 1927). Wieder andere Autoren beschreiben eine Lumenbildung infolge einer Sekretion in den Interzellularspalt (ANDERSSON, 1894; HÜRTHLE, 1894; MOORLY, 1910). Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von HILFER (1964) sowie FUJITA und Mitarb. (1966) überein. Danach kommt es zu einer umschriebenen Erweiterung des interzellulären Spaltes. Die Endpunkte der Erweiterungen sind begrenzt von tight junctions, die mit den 'terminal bars' von HILFER (1964) und FUJITA und Mitarb. (1966) identisch sind. In späteren Entwicklungsstadien erscheinen in der apikalen Zellhälfte Desmosomen, in denen teilweise von einer zur anderen Zelle ziehende Filamente nachweisbar sind. Die Desmosomen dienen dem Abschluß der Erweiterungen gegen das Follikellumen und dem mechanischen Zusammenhalt der Zellen.

Derartige interzelluläre Erweiterungen werden von DAEMS u. Mitarb. (1962) und THESINGH (1962) - beim Huhn - und von SHEPHARD (1965) - beim Menschen - als Antrum bezeichnet. Ihre Bildung wurde von diesen Autoren bei in-vitro Versuchen nach Stimulation mit thyreotropem Hormon beobachtet. Diese kleinen, von Mikrovilli begrenzten Höhlen sollen

dabei vermehrt Wasser aufnehmen. Nach THESINGH (1962) ist "die Antrumbildung Ausdruck der Stimulation der Follikel-epithelien mit thyreotropem Hormon einer in der Antrumzellmembran gelegenen Na-Pumpe" (Zit.nach SHEPHARD, 1965).

Das Lumen nimmt an Größe zu, indem die Vesikel an der Zelloberfläche ihren Inhalt dorthin abgeben. Das Lumen drückt sich immer weiter in den Zelleib hinein (HILFER, 1964). Die Vergrößerung der einzelnen Follikel kann entweder durch eine Fusion zweier oder mehrerer kleiner Follikel zu einem größeren (NORRIS, 1916; HILFER, 1964) oder aber durch Mitosen (SHEPHARD u. Mitarb., 1964; SHEPHARD, 1965) oder durch beide Vorgänge (FUJITA u. Mitarb., 1966) erfolgen.

Der Zeitpunkt für den Beginn der Follikel- und Lumenbildung liegt bei der Maus und Ratte nach übereinstimmenden Untersuchungen am 16./17. Tag der Fetalentwicklung (GELOSO, 1961; van HEYNINGEN, 1961).

Der Ort der ersten Follikelbildungen liegt bei der Ratte, dem Menschen und der Maus in der Peripherie der Schilddrüsenanlage und die Differenzierung schreitet von hier zum Zentrum fort (GORBMAN und Mitarb., 1943; GELOSO, 1961; SHEPHARD u. Mitarb., 1964; SUGIJAMA, 1967), während beim Hühnerembryo und beim Kaninchen die Reifung im Zentrum der Schilddrüsenanlage beginnt (WISSIG, 1960; FUJITA u. Mitarb., 1966).

Die Frage, ob es sich in einem ausgereiften Follikel um postmitotisch fixierte oder reversibel fixierte Zellen handelt, läßt sich aufgrund unserer Ergebnisse nicht beantworten.

Differenzierte Zelle und Zellfunktion

Die zellulären und geweblichen Vorgänge während der Differenzierung der Schilddrüsenanlage führen über die Bildung eines Lumens zur Formierung der Follikel

und durch Wachstum der einzelnen Follikel zum differenzierten Organ.

Autoradiographische, histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen zahlreicher Autoren haben verschiedene Ergebnisse und Theorien über den Mechanismus der Thyreoglobulinsynthese und der Jodierung des Thyreoglobulins sowie über die Speicherung und Freisetzung des Thyroxins ergeben.

Die Follikel epithelzelle synthetisiert das Thyreoglobulin an den Ribosomen des Ergastoplasmas. Über das Innere der Cysternen des ER erscheint das Thyreoglobulin im Golgi-Komplex und anschließend in den apikalen Vesikeln. Diese sind besonders häufig in den Mikrovilli nachweisbar (SCHWARZ, 1967). Sobald die apikalen Vesikel die Zellmembranen berühren, verschmelzen sie mit dieser und geben ihren Inhalt in das Lumen ab (WOLLMAN u. Mitarb., 1955; NADLER u. Mitarb., 1964; MAUCHAMP u. Mitarb., 1965; SEED u. Mitarb., 1965; FUJITA u. Mitarb., 1966; TOUJAS u. Mitarb., 1969). SCHWARZ (1967) bezeichnet dies als die Sekretionsphase der Schilddrüsenfunktion. Die kleinen apikal gelegenen Vesikel, deren Matrix eine dem Kolloid ähnliche Dichte aufweist, werden von NADLER u. Mitarb. (1964) sowie van HEYNINGEN (1965) als Vesikel aufgefaßt, die aus dem Golgi-Komplex hervorgehen und das synthetisierte Thyreoglobulin enthalten. Wie elektronenmikroskopisch-autoradiographische Untersuchungen von NADLER u. Mitarb. (1964) gezeigt haben, wird das Protein nach der Synthese am ER in den Golgi-Komplex transportiert, wo die Sekret-vesikel geformt werden. Wie die Jodionen aufgenommen und transzellulär transportiert werden, läßt sich an Hand der morphologischen Untersuchungen bis jetzt noch nicht entscheiden. Auch biochemische Befunde haben diese Fragen bisher nicht klären können.

Die Jodierung des Thyreoglobulins findet nach einigen Autoren im Lumen oder in den unmittelbar an das Lumen grenzenden Zellabschnitten statt

(WOLLMAN u. Mitarb., 1955; KONDO, 1961 u. 1966; NADLER u. Mitarb., 1964; STEIN u. Mitarb., 1964; NADLER u. Mitarb., 1965; LUPULESCU u. Mitarb., 1965; MAUCHAMP u. Mitarb., 1965; SEED u. Mitarb., 1965; IBRAHIM u. Mitarb., 1965; BENABDELJILLIL u. Mitarb., 1967; FUJITA, 1969). Nach anderen Autoren erfolgt die Jodierung bereits im rauhen ER (TAHANO u. Mitarb., 1968). Das jodierte Thyreoglobulin wird in kolloidaler Form im Follikellumen gespeichert. Bei Bedarf werden aus dem Kolloid durch die Mikrovilli Kolloidtröpfchen phagozytiert (NADLER u. Mitarb., 1964; WOLLMAN u. Mitarb., 1964; WETZEL u. Mitarb., 1965; EKHOLM u. Mitarb., 1966; FUJITA, 1969). Im apikalen Cytoplasma erscheinen sie als große membranbegrenzte Vesikel und stellen resorbiertes Kolloidmaterial dar (WOLLMAN u. Mitarb., 1961; NADLER u. Mitarb., 1962; SHELDON u. Mitarb., 1964; WOLLMAN u. Mitarb., 1964; WETZEL u. Mitarb., 1965). Neben diesen finden sich hauptsächlich im lumenwärtigen Cytoplasma stark elektronendichte, runde bis ovale Körperchen, die auch von anderen Autoren bei Untersuchungen an der Schilddrüse beobachtet wurden (EKHOLM u. Mitarb., 1957 u. 1966; WISSIG, 1960 u. 1963; HILFER, 1964; SHEPHARD, 1965; WETZEL u. Mitarb., 1965; FUJITA u. Mitarb., 1966; HEIMANN, 1966/67; SCHWARZ, 1967; SHEPHARD, 1968; TOUJAS und Mitarb., 1969). Bei der Stimulation der Schilddrüsenfunktion mit thyreotropem Hormon oder bei Kälteexposition hat sich gezeigt, daß hierbei eine Zunahme dieser dichten Körperchen stattfindet und daß sie eine starke saure Phosphataseaktivität aufweisen (SCHWARZ, 1967). Sie sollen nach anderen Autoren mit den Lysosomen (DeDUVE, 1963) identisch sein (WOLLMAN u. Mitarb., 1964; WETZEL u. Mitarb., 1965; SCHWARZ, 1967). Nach SCHWARZ (1967) und DeDUVE (1963) entstehen die Lysosomen im Golgi-Komplex. Sie enthalten hydrolytische Enzyme, die für den Abbau von phagozytierten Substanzen erforderlich sind (MILLER, 1960; MILLER u. Mitarb., 1964;

ERICSON, 1965; MERKER, 1965; WEISSMANN, 1965; SPOHRS, 1967; STOLPMANN u. Mitarb., 1967). Dabei sind nur saure Phosphatasen histochemisch und elektronenmikroskopisch nachweisbar (SCHWARZ, 1967). Sie stellen ein charakteristisches lysosomales Leitenzym dar, und ihr Nachweis ist ein sicheres Erkennungszeichen für Lysosomen (DeDUVE u. Mitarb., 1955; DeDUVE, 1963 u. 1964; NOVIKOFF u. Mitarb., 1964). Daneben wurden auch noch andere Enzyme nachgewiesen (STRAUSS, 1956; COHN u. Mitarb., 1960; LICHU u. Mitarb., 1964). Diese Enzyme ermöglichen ebenso wie saure Phosphatase eine hydrolytische Spaltung des aus dem Follikellumen resorbierten jodierten Thyreoglobulins, bevor es in das Blutgefäßsystem abgegeben wird (Inkretorische Phase) (SCHWARZ, 1967). Wie verschiedene Versuche ergeben haben, treten die großen Vesikel mit dem resorbierten Kolloidmaterial bei Bedarf auf und verbinden sich mit großer Wahrscheinlichkeit mit den Lysosomen, wobei das Thyreoglobulin dann hydrolytisch gespalten wird (SCHWARZ, 1967).

Das Hormonprodukt der parafollikulären Zellen der Schilddrüse ist das Polypeptid Calcitonin (COPP u. Mitarb., 1962). GALANTE u. Mitarb. (1968) fanden bei ihren Untersuchungen, daß Calcitonin nicht nur in der Schilddrüse, sondern ausnahmsweise auch im Thymus und der Nebenschilddrüse produziert werden kann. Calcitonin reguliert zusammen mit dem in der Nebenschilddrüse produzierten Parathormon und dem Vitamin D den Ca^{++} -Stoffwechsel. Dabei fungiert Calcitonin als Antagonist zum Parathormon. Es senkt den Blut-Ca-Spiegel, indem es an seinem Erfolgsorgan, dem Knochen, angreift. Dort hemmt es die Freisetzung des Calcium aus der labilen Skeletcalciumfraktion, die wahrscheinlich an das Osteoid und die Osteozyten gebunden ist. (COPP u. Mitarb., 1962; COPP, 1969).

Z u s a m m e n f a s s u n g

In der vorliegenden Arbeit wurde licht- und elektronenmikroskopisch die Differenzierung der Follikelepithelzelle der Schilddrüse der Maus während ihrer Fetalentwicklung untersucht. Die erhobenen Befunde wurden mit

bekannten elektronenmikroskopischen, cytochemischen und autoradiographischen Untersuchungen bei verschiedenen Spezies zu korrelieren versucht.

Das Schilddrüsengewebe von Feten zwischen dem 15. Tag der Fetalentwicklung bis zum 3. Tag post partum wurde untersucht. Undifferenzierte Zellen sind durch einen an Euchromatin reichen Kern, durch reichliche freie Ribosomen, durch kleine, in geringer Anzahl vorhandene Mitochondrien und wenig glattes endoplasmatisches Retikulum charakterisiert. Im Verlauf der Differenzierung nehmen die freien Ribosomen zahlenmäßig ab, gleichzeitig bilden sich vermehrt Ergastoplasmalamellen. Die Mitochondrien nehmen an Zahl und Größe zu, ebenso ist der Golgi-Komplex deutlich ausgeprägt. Es treten gleichzeitig kleine, wenig elektronendichte Vesikel auf, die hauptsächlich am apikalen Zellpol lokalisiert sind und synthetisiertes Thyreoglobulin enthalten. Daneben findet man in verstärktem Maße kleinere, stark elektronendichte Körperchen, dense bodies, die mit den Lysosomen identisch sind. Zur gleichen Zeit erscheinen apikal große Vesikel, deren Inhalt resorbiertes Kolloid darstellt. Während dieser zellulären Differenzierung beginnt eine Lumenbildung durch Aufweitung von Interzellularspalten, die sich durch die Abgabe des Vesikelinhaltes vergrößern. Gleichzeitig sprossen Fortsätze des lockeren Bindegewebes mit Blutgefäßen von außen zwischen die einzelnen Follikel und grenzen sie voneinander ab. Diesem Vorgang parallel läuft die verstärkte Kapillarisierung der Follikel.

Am Ende der zellulären Differenzierung beginnt die Zelle ihre Funktion aufzunehmen. Thyreoglobulin wird an den Ribosomen des ER synthetisiert, über den Golgi-Komplex und die apikalen Vesikel durch die Mikrovilli in das Follikellumen abgegeben und dort jodiert. Hier wird es auch gespeichert, bis es je nach Bedarf wieder resorbiert, im Cytoplasma hydrolytisch gespalten und dann an der basalen Zelloberfläche wieder in Form eines Vesikels mit Hilfe der Mikrovilli an die Kapillaren abgegeben wird.

Herrn Prof. Dr. med. W. Maßhoff danke ich für die Überlassung des Themas sowie die fachlichen Ratschläge und Anregungen. Herrn Prof. Dr. med. H. J. Stolpmann danke ich für die Hinweise bei der Herstellung und Beurteilung der elektronenmikroskopischen Bilder; außerdem Fräulein Ingrid Nülle für ihre Unterstützung bei dem Erlernen der Technik und der Anfertigung der elektronenmikroskopischen Präparate.

LITERATUR

1. ANDERSSON, O.A. Zur Kenntnis der Morphologie der
Schilddrüse.
Arch.Anat.Entwgesch., 1894, 117-221
2. BARGMANN, W. Die Schilddrüse. Aus: Handbuch der
mikroskopischen Anatomie des Menschen,
Bd.VI, 2, S. 6-11
Springer, Berlin - Göttingen - Heidel-
berg, 1939.
3. BECKER, H.J. Die genetischen Grundlagen der Zell-
differenzierung.
Naturwiss., 51, Heft 9, 205-211
Heft 10, 230-235
4. BEERMANN, W. Cytologische Aspekte der Informations-
übertragung von Chromosomen in das
Cytoplasma. In: Induktion und Morpho-
genese, 64-97, 13. Colloquium der
Ges.Physiol.Chemie, Berlin-Göttingen-
Heidelberg, Springer 1963
5. BEHNKE, O. Helical arrangement of ribosomes in
the cytoplasm of differentiating cells
of the small intestine of rat foetuses.
Exp. Cell. Res. 30, 597-599, 1963
6. BENABDELJLIL, C.,
M.MICHEL-BECHET and
S. LISSITZKY Isolation and iodinating ability of
apical poles of sheep thyroid epi-
thelial cells.
Biochem.Biophys.Res. Comm. 27, 74-80
1967
7. BENNET, H.S.,
I.H. LUFT and
J.C. HAMPTON Morphological classification of
vertebrate blood capillaries.
Am.J.Physiol. 196, 381-390, 1959
8. BENNINGHOFF, A. Funktionelle Kernschwellung und Kern-
schrumpfung.
Anat.Nachr. 1, 50-52, 1950
9. BERNHARD, W. Elektronenmikroskopischer Beitrag
zum Studium der Kanzerisierung und
der malignen Zustände der Zelle.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 45, 8-37, 1961
10. BIRBECK, M.S.C. and
E.H. MERCER Cytology of cells which synthesize
protein.
Nature 189, 558-560, 1961
11. BRACHET, J. Ribonukleinsäuren und Proteinsynthese
In: Handbuch der Histochemie, Bd.III,
1-76, Hrsg. Graumann und Neumann,
G. Fischer, Stuttgart, 1959

12. BRADWAY, W. The morphogenesis of the thyroid follicles of the chick.
Anat.Rec., 42, 157-167, 1929
13. BRESCH, C. Klassische und molekulare Genetik.
Berlin - Heidelberg - New York ,
Springer 1965
14. CARPENTER, E. Development of fetal rat thyroid with special reference to uptake of radioactive iodine.
J.exp.zool. 142, 247-257, 1959
15. CARVALHEIRA, A.F.and
A.G.E. PEARSE Cytochemical evidence for the ultimobranchial origin of the C-cells in rodent.
The thyroid, in: Taylor, S. (ed.): Calcitonin.Proc.Symp. Thyrocalcitonin and the C-cells, London, 1968, S. 122
16. COHN, Z.A. and
J.G. HIRSCH The isolation and properties of the specific cytoplasmic granules of the rabbit polymorphnuclear leucocytes.
J.exp.Med. 112 983-1004, 1960
17. COPP, D.H. and
A.G.F. DAVIDSON,
K.G. HEINZE Evidence for calcitonin- a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium.
Endocrin, 70, 638-649, 1962
18. COPP, D.H. Endocrine control of calcium homeostasis.
J. Endocrin. 43, 137-140, 1969
19. DAEMS, W.T. and
C.W. THESINGH Electron microscopy of TSH-stimulated embryonic chick thyroids.
5 th Intern.Congr.Electron Microscopy, New York, Academic Press, pp.WW-2, 1962
20. DALTON, A.J. and
R.F. ZEIGEL A simplified method of staining thin sections of biological material with lead hydroxide for electron microscopy.
J.Biophys.Biochem.Cytol. 7, 729-732, 1961
21. De DUVE, C. The lysosome concept. In: Lysosomes, p. 1, A.V.S. de Reuck, M.P. Mameron, London, J.A. Churchill, 1963
22. De DUVE, C. From cytases to lysosomes.
Fed.Proc. 23, 1045-1049, 1964
23. De DUVE, C. and
B.C. PRESSMAN
R. GIANETTO,
R. WATTLAUX,
F. APPELMANS Tissue fractionation studies. VI. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat liver tissue.
Biochem. J. 60, 604-617, 1955

24. EKHOLM, R. and SJÖSTRAND, F.S. The ultrastructural organisation of the mouse thyroid gland.
J. Ultrastruc. Res. 1, 178-199, 1957
25. EKHOLM, R. and S. SMEDS On dense bodies and droplets in the follicular cells of the guinea pig thyroid.
J. Ultrastruc. Res. 16, 71-82, 1966
26. ERICSSON, J.L.E. Transport and digestion of hemoglobin in the proximal tubule.I. Light microscopy and cytochemistry of acid phosphatase.
Lab.Invest. 14, 1-15, 1965
27. FELDMANN, J.D. Maturation of the rat fetal thyroid.
J. Biophys.Biochem.Cytol. 11, 365-379 1961
28. FELL, H.B. and E. MELLANBY Metaplasia produced in cultures of chick ectoderm by high vitamin A.
J. Physiol. 119, 470-477, 1951
29. FISCHER, A. Lehrbuch der Entwicklung des Menschen.
J. Springer, Wien und Berlin, 56-67 1929
30. FISHMAN, M., R.A. HAMMERSTROM and V.P. BOND In vitro transfer of macrophage RNA to lymph node cells.
Nature (Lond) 198, 549-551, 1963
31. FUJITA, H. Studies on the iodine metabolism of the thyroid gland as revealed by electron microscopic autoradiography of J 125.
Virchows Archiv Abt. B.Zellpath. 2, 265-279, 1969
32. FUJITA, H. and Y. TANIZAWA Electron microscopic studies on the development of the thyroid gland of chick embryo.
Z.Anat.Entwgesch. 125, 132-151, 1966
33. GALANTE, L. Thymic and parathyroid origin of calcitonin in man.
T.V. GUDMUNDSSON, E.W. MATHEWS, A.TSE, E.D.WILLIAMS, N.J.Y. WOODHOUSE and J. MCINTYRE
Lancet, 1968, II, 537-538
34. GELOSO, J.P. Date de l'Entrée en Fonction de la Thyroïde chez le Foetus de Rat.
Comp.Rend.Soc.Biol. 155, 1239-1244, 1961
35. GOLDSTEIN, L. and W. PLANT Direct evidence for nuclear synthesis of cytoplasmic ribose nucleic acid.
Proc.nat.Acad.Sci. 41, 874-900, 1955

36. GOODWIN, B.C. Histons and reliable control of protein synthesis. Ciba foundation study group, 24, 68-80, London, J.A. Churchill, 1966
37. GORBMAN, A. and H.M. EVANS Beginning of function in the rhyroid of the fetal rat. Endocrin. 32, 113-115, 1943
38. De HAAN, R.L. Morphogenesis of the vertebrate heart. In: Organogenesis, eds.R.L. deHaan u. H. Ursprung, Holt, New York 1965, pp. 377-419
39. HAGEMANN, E. Ratte und Maus, Versuchstiere in der Forschung. Von E. Hagemann u. G. Schmidt, de Gruyter, Berlin - 1960, 276-289
40. HAMILTON, W.J., J.D. BOYD and H.W. MOSSMAN Human embryology. p. 197, sec.ed., Heffer & sons ltd., Cambridge 1956
41. HARDY, M.H. Vaginal carnification of the mouse produced by oestrogens in vitro. Nature (Lond) 172, 1196-1204, 1953
42. HAY, E.D. Metabolic patterns in limb development and regeneration. In: Organogenesis, pp.315-336, eds.R.L. de Haan & H. Ursprung, Holt, New York 1965
43. HEIDENHAIN, M. Über verschiedene Typen im Bau der Schilddrüse. Verh. anat.Ges. Anat.Anz.Erg. Bd. 54, 141-151, 1921
44. HEIMANN, P. Ultrastructure of human thyroid. Acta endocrin., Suppl. 110, 17-34, 1966/67
45. HERMAN, L. An electron-microscopic study of the salamander thyroid during hormonal stimulation. J. Biophys.Biochem.Cytol. 7, 143-150 1960
46. Van HEYNINGEN, H.E. The initiation of the thyroid function of the mouse. Endocrinology, 69, 720-748, 1961
47. Van HEYNINGEN, H.E. Correlated light and electron microscopic observations on glycoprotein containing globules in the follicular cells of the thyroid gland of the rat J. Histochem.Cytochem. 13, 286-295, 1965
48. HILFER, S.B. Follicle formation in the embryonic chick thyroid. I. Early morphogenesis. J. Morphol. 115, 135-152, 1964

49. HOWATSON, A.P. and
A.W. HAM Electron microscope comparison of
the fine structure of some normal
and neoplastic cells.
Am.Assoc.Cancer Res.Proc. 2, 25, 1955
50. HÜRTHLE, K. Beiträge zur Kenntnis des Sekretions-
Vorganges in der Schilddrüse.
Arch.Physiol. 56, 1, 1894
51. IBRAHIM, M.S. and
G.C. BUDD An electron microscopic study of the
site of iodine binding in the rat
thyroid gland.
Exp.Cell.Res. 38, 50-56, 1965
52. JOST, A. Sur le développement de la thyroïde
chez le fœtus de lapin décépité.
Arch.Anat.Micro.Morph.Exp. 42,
168-183, 1953
53. JUNGBLUT, P.W.,
J. HÄTZEL,
E.R. de SOMBRE und
E.V. JENSEN Über Hormon-"Rezeptoren" der oestro-
genbildenden Prinzipien der Erfolgs-
organe. In: 18.Colloquium Ges.
Physiol. Chem., 58-86, Berlin-Heidel-
berg-New York, Springer 1967
54. KARLSON, P. Ecdyson, das Häutungshormon der In-
sekten.
Naturwissensch. 53, 453-465, 1966
55. KARNOFSKY, M.J. Simple methods for "staining with
lead" at high pH in electron micro-
scopy.
J.Biophys.Biochem.Cytol.11, 729-732
1961
56. KEIBEL, F. und
F.P. MALL Handbuch der Entwicklungsgeschichte
des Menschen.Bd.II, 324-332, Hirzel,
Leipzig 1911
57. KELLENBERGER, E.,
W. SCHWAB, et. A.
RYTER L'utilisation d'un copolymère du
groupe des polyesters comme matériel
d'inclusion en ultramicrotomie.
Experientia 12, 421-422, 1956
58. KIEFER, G. und
W. SANDRITTER Die Nukleinsäuren des Cytoplasmas.
In: Protoplasmatologia, Handbuch der
Protoplasmaforschung II B/2 b E,
28-70, Wien-New York, Springer 1966
59. KONDO, Y. Formation of thyroglobulin-bound
iodine in cell free systems and
effect of thyrotropic hormone.
J. Biochem. 50, 210-217, 1961
60. KONDO, Y. Biosynthesis of the thyroid hormones.
Protein, Nucleic Acid. Enzyme 11,
62-69, 1966

61. KONIGSBERG, I.R. Aspects of cytodifferentiation of skeletal muscle. In: Organogenesis, eds. R.L. de Haan und H. Ursprung, 337-358, Holt, New York, 1965
62. LEHNINGER, A.L. The mitochondrion. Molecular basis of structure and function. W.A. Benjamin, Inc. New York, Amsterdam, 1964
63. LICHU, H.S. and A.L. TRAPPEL Lysosomal enzymes of the rat intestinal mucosa. J. Cell. Biol. 23, 233-240, 1964
64. LINDHOLM, L. and S. BRITTON Possible presence of DNA in inter-cellular bridges. Exper. Cell. Res. 48, 660-665, 1967
65. LOEWENSTEIN, W.R. Permeability of membrane junctions. Am. N.Y. Acad. Sci. 137, 441-472, 1966
66. LUPULESCU, A. and A. PETROVICI Electron microscopic autoradiography of radioiodine (J 131) in the thyroid gland. Current topics in thyroid research, pp. 85-94, New York, Academic Press. 1965
67. LUSTIG, A. Contribution à la connaissance de l'histogenèse de la glande thyroïdiale. Arch. ital. Biol. 15, 291-295, 1891
68. MAUCHAMP, J., V. MACCHIA and J. NUNEZ Biosynthesis of a non-iodinated thyroglobulin. Current topics in thyroid research, pp. 172-181, New York, Academic Press. 1965
69. MERCER, E. H. Keratin and keratinization. Pergamon Press. Oxford-London-New York - Paris, 1961
70. MERCER, E.H. Intercellular adhesion and histogenesis. In: Organogenesis, eds. R.L. de Haan und H. Ursprung, Holt, New York, pp. 29-53, 1965
71. MERKER, H.J. Die Lysosomen, eine neue Zellorganellgruppe. Berliner Med. 15, 237-244, 1964
72. MERKER, H.J. Struktur und Funktion der Lysosomen. In: Materia medica Nordmark, Nov. 1965, 684
73. MILLER, F. Hemoglobin absorption by cells of the proximal convoluted tubule in mouse kidney. J. Exp. Phys. Biochem. Cytol. 8, 689-718, 1960

74. MILLER, F. and G. PALADE
Lytic activities in renal absorption droplets. An electron-microscopical-cytochemical study.
J. Cell. Biol. 23, 519-552, 1964
75. MOORLY, R.O.
Some features of the histogenesis of the thyroid gland in the pig.
Anat. Rec. 4, 429-452, 1919
76. NADLER, N.J.
Iodination of thyroglobulin in the thyroid follicle. Current topics in thyroid research, pp. 73-76,
New York, Academic Press. 1965
77. NADLER, N.J., S.K. SARKAR and C.P. LEBLOND
Origin of intracellular colloid droplets in the rat thyroid.
Endocrinology, 71, 120-129, 1962
78. NADLER, N.J., B.A. YOUNG, C.P. LEBLOND and B. MITMAKER
Elaboration of thyroglobulin in the thyroid follicle.
Endocrinology, 74, 333-354, 1964
79. NONIDEZ, J.E.
The origin of the "parafollicular" cell, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog.
Am. J. Anat. 49, 479-505, 1932
80. NORRIS, E.H.
The morphogenesis of the follicles in the human thyroid gland.
Am. J. Anat. 20, 411-447, 1916
81. NORRIS, E.H.
The early morphogenesis of the human thyroid gland.
Am. J. Anat. 24, 443-465, 1918
82. NOVIKOFF, A.B., E. ESSNER and N. QUINTANA
Golgi apparatus and lysosomes.
Fed. Proc. 23, 1010-1022, 1964
83. OEHLERT, W.
Autoradiographische Untersuchungen zur Ribonukleinsäuresynthese in den verschiedenen Strukturen der Zelle.
Beitr. path. Anat. 124, 311-350, 1961
84. PALADE, G.E.
Studies on the endoplasmic reticulum
J. Biophys. Biochem. Cytol. 1, 567-582, 1955
85. PISCHINGER, A.
Kiemenanlagen und ihre Schicksale bei Amnioten - Schilddrüse und epitheliale Organe der Pharynxwand bei Tretapoden. In: Handbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere
Asher u. Co., Amsterdam, III, 68-77, 1967
86. PORTER, K.R.
The ground substance. In: The cell, Vol. II, p. 621, ed by Brachet and Mirsky
Academic Press, New York - London, 1961

87. PREISSECKER, E. Genitalzyklus der Nager. In: Pathologie der Laboratoriumstiere von P. Cohrs, R. Jaffe und H. Meesen, Bd. 1, 417-419, Berlin - Göttingen - Heidelberg, Springer 1958
88. REYNOLDS, E.S. The use lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. J. Cell. Biol. 17, 208-210, 1963
89. ROBERTSON, J.D. The unit membrane. In: Electron microscopy in anatomy, pp. 74-99, J.D. Boyd, F.R. Johnson, J.D. Lever, London, E. Arnold 1961
90. ROBINAUX, R. and PINET, J. An in vitro study of some mechanism of antigen uptake by cells. In: Ciba foundation symp., On cellular aspect of immunity, pp. 5-40, London, Churchill 1960
91. ROOS, B. Die submikroskopische Struktur der Rattenschilddrüse. Ihre Beeinflussung durch hohe Dosen von thyreotropem Hormon (Ein Beitrag zum Studium der Sekretionsvorgänge in der Schilddrüse). Path. Microbiol. 23, 129-157, 1960
92. ROSSI, F.G. Histochemie der Enzyme bei der Entwicklung. In: Handbuch der Histochemie, B. III, Hrsgb. W. Graumann u. K. Neumann, Stuttgart, G. Fischer 1964, 128-137
93. SABATINI, D.D., F. MILLER and R.J. BARNETT Aldehyde fixation for morphological and enzyme histochemical studies with the electron microscope. J. Histochem. Cytochem. 12, 57-72 1964
94. SANDRITTER, W., K. FEDERLIN and E.E. PFEIFFER Quantitative histochemical studies on islet cells. In: The structure and metabolism of pancreatic islets, pp. 67-74, Proc. 3rd Intern. Symp., Stockholm, 1963
95. SCHWARZ, W. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Rattenschilddrüse nach Hypophysektomie. Verh. Anat. Ges. Basel, 1966, Erg. Heft Anat. Anz. 120, 127-132, 1967
96. SCHWARZ, W. Elektronenmikroskopischer Nachweis von saurer Phosphatase in der Rattenschilddrüse. Sonderdruck aus: Verh. Anat. Ges. auf der 62. Versamml. in Marburg (Lahn) vom 19.-22.3.1967, S. 223-229, Erg. Heft zum 121 Bd. (1968) des Anat. Anz.

97. SEED, R.W. and I.H. GOLDBERG
Biosynthesis of thyroglobulin.II. Role of subunits,iodination and ribonucleic acid synthesis.
J. Biol.Chem. 240, 764-773, 1965
98. SEKERIS, C.E.
Wirkung der Hormone auf den Zellkern. 126-157, 18.Coll.Ges.Phys.Chemie, Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1967
99. SHELTON, H.J., M. MC KENZIE and D. van NIMWEGAN
Electron microscopic autoradiography. The localisation of J 125 in suppressed and thyrotropin-stimulated mouse thyroid gland.
J. Cell. Biol.23, 200-205, 1964
- 100.SHEPHARD, T.H.
The thyroid. In:Organogenes-is, eds. R.L. de Haan u. H. Ursprung, Holt, New York, 1965
101. SHEPHARD, T.H.
Development of the human fetal thyroid.
Gen.comp.Endocrinology,10, 174-181 1968
102. SHEPHARD, T.H., H. ANDERSEN and H.J. ANDERSEN
Histochemical studies of the human fetal thyroid during the first half of fetal life.
Anat.Rec. 149, 363-380, 1964
103. SIEKEVITZ, P.
The cytological basis of protein synthesis.
Exp. Cell.Res. 7,Suppl., 90-110, 1959
104. SOROKIN, S.
Recent works on developping lungs. In: Organogenesis, pp.467-492, eds.R.L. de Haan u. H. Ursprung, Holt, New York 1965
105. SPOHRS, S.
Elektronenmikroskopischer Nachweis der sauren Phosphatase in den Sideromen der Makrophagen der Ratten. Inaug.Diss., F.U.-Berlin 1967
106. STARK, D.
Embryologie. Thieme, Stuttgart, 1965
107. STEIN, O. and J. GROSS
Metabolism of J 125 in the thyroid gland studied with electron microscopic autoradiography.
Endocrinology,75,787-798, 1964
108. STOLPMANN, H.J.
Bildung und Differenzierung der Zellen im lymphoretikulären Gewebe.Elektronenoptische Untersuchungen am postnatalen und am ausgereiften stimulierten Lymphknoten der Maus. Habilitationsschrift, F.U.-Berlin, 1970

109. STOLPMANN, H. J. und
H.J. MERKER Elektronenmikroskopische Befunde am
Epithel des Dünndarms und des Endo-
metrium der Maus nach Colchizingaben.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 51, 401-406, 1967
110. STRAUSS, W. Concentration of acid phosphatase,
ribonuclease, β -glycuronidase, and
cathepsin in "droplets" isolated from
the kidney cells of normal rats.
J.Biophys.Biochem. Cytol. 2, 513-523,
1956
111. SUGIJAMA, S. Histological studies of the human
thyroid gland observed from the view-
point of its postnatal development.
Erg.Anat.Entwgesch., Bd.39, Heft 3,
Berlin- Heidelberg - New York -
Springer 1967
112. SURA, S.N., J.Y.U.
CHERNYAKHORSKAYA,
Z.G. KADAGHIDZE,
B.B. FUKS and
G.J. SVET-MOLDARSKY Cytochemical studies of interaction
between lymphocytes and target cells
in tissue culture.
Exp. Cell.Res. 48, 656-660, 1967
113. TAHANO, I., and
R. HONJIN Uptake mode of J 125 in the mouse
thyroid follicle studied by light and
electron microscopic autoradiography.
Okajimas Folia Anat.Jap. 44, 173-201,
1968
114. THESINGH, C.W. The antrum phenomenon: A reaction of
embryonic chick thyroid tissue to
TSH-stimulation.
Gen.Comp.Endocrin. 2, 621-622, 1962
115. THOENES, G. Giemsa-Färbung an Geweben nach Ein-
bettung in Polyester (Vestopal) und
Methacrylaten.
Z.wiss.Mikrosk. 64, 406-413, 1960
116. TOUJAS, L. et
J. GUELFI Sur l'ultrastructure de la glande
thyroïde humaine.
Z. Zellforsch. 94, 118-128, 1969
117. UHLENHUT, E. Die Morphologie und Physiologie der
Salamanderschilddrüse. I. Histologisch-
embryologische Untersuchungen des
Sekretionsprozesses in den verschie-
denen Lebensperioden der Schilddrüse
des Marmorsalamanders, Ambystoma opa-
cum. Roux'Archiv 59, 611-749, 1927
118. WADDINGTON, C.H.
and M.M. PERRY Helical arrangement of ribosomes in
differentiating muscle cells.
Exp. Cell Res. 30, 599-600, 1963
119. WATERMAN, A.J. and
A. GOREMAN Development of the thyroid gland of
the rabbit.
J. exp. Zool. 132, 509-538, 1956

120. WATSON, M.L. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *J. Biophys.Biochem.Cytol.* 4, 475-478, 1958
121. WEISS, P. and R. JAMES Skin metaplasia in vitro induced by brief exposure to vitamin A. *Exp. Cell. Res. (Suppl.)* 3, 381-403
122. WEISSMANN, G. Lysosomes. *New Engl.J.Med.* 273, 1143-1149, 1965
123. WETZEL, B.K., S.S. SPICER and S.H. WOLLMAN Changes in fine structure and acid phosphatase localisation in rat thyroid cells following thyrotropin administration. *J. Cell.Biol.* 25, 593-618, 1965
124. WINOGRADE, S. and J.D. COWAN Reliable computation in the presence of noise. MIT-Press, Cambridge (Mass.), 1966
125. WISSIG, S.L. The anatomy of secretion in the follicular cells of the thyroid gland. I. The fine structure of the gland in the normal rat. *J. Biophys.Biochem.Cytol.* 7, 419-431 1960
126. WISSIG, S.L. The anatomy of secretion on the follicular cells of the thyroid gland. II. The effect of acute thyrotropic hormone stimulation on the secretory apparatus. *J. Cell. Biol.* 16, 93-117, 1963
127. WÖLFER, E. Über die Entwicklung und den Bau der Schilddrüse mit Rücksicht auf die Entwicklung der Kröpfe. Berlin, 1880, 33-38
128. WOLLMAN, S.H. and I. WODINSKY Localisation of protein-bound J 131 in the thyroid gland of the mouse. *Endocrinology* 56, 9-20, 1955
129. WOLLMAN, S.H. and S.S. SPICER Intracellular colloid droplets in the thyroid gland. *Fed. Proc.* 20, 201-203, 1961
130. WOLLMAN, S.H., S.S. SPICER and M. S. BURSTONE Localisation of esterase and acid phosphatase in granules and colloid droplets in rat thyroid epithelium. *J. Cell. Biol.* 21, 191-201, 1964

Abb.: L₁

Schilddrüsenanlage am 15. Tag der Fetalentwicklung

Komplexartig dicht zusammengelagerte undifferenzierte Epithelzellen mit zahlreichen Mitosen (mi) und nur vereinzelt interzellulären Spalträumen (is). In der Umgebung lockeres undifferenziertes Mesenchym mit unterschiedlich weiten Interzellularräumen.

Vergr.: 475-fach; Semidünnschnitt, Giemsaefärbung.

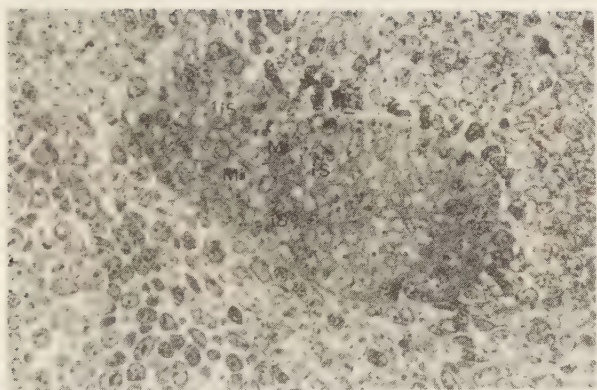


Abb.: L_{2a} u. b

Schilddrüsenanlage am 16. Tag der Fetalentwicklung.
(Semidünnschnitt, Giemsa-Färbung).

Bildung kleiner Epithelkomplexe durch Einsprossung
von Bindegewebe und Gefäßen (Pfeil). Abgrenzung
dieser Komplexe gegen das umgebende Mesenchym durch
eine kapselartige Membran (M).

Vergr.: 2a 420-fach, 2b 600-fach.

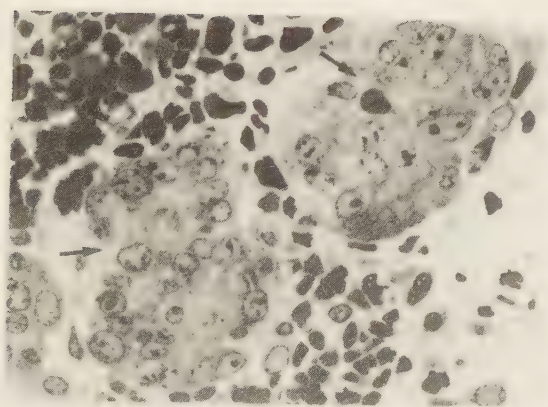
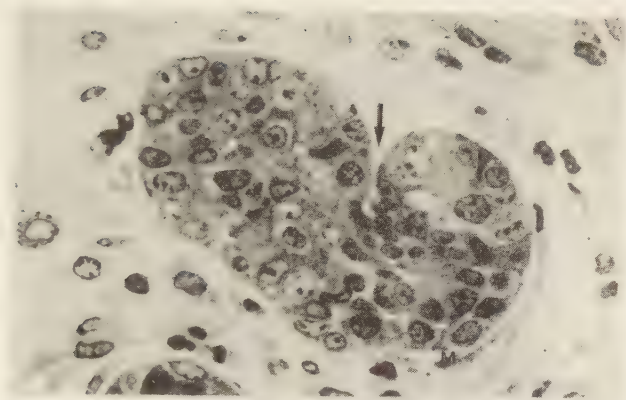


Abb.: L_{3a u. b}

Schilddrüsenanlage am 17. und 18. Tag der Fetalentwicklung (Semidünnschnitt, Giemsa-Färbung).

Beginnende Lumenbildung im Zentrum der Epithelkomplexe (x) nach vorausgegangener polarer Differenzierung der Epithelzellen (Abb. 3a).

Ausfüllung des Lumens mit Kolloid bei gleichzeitiger Abflachung der Epithelzellen (Abb. 3b).

Umschlingung der Follikel von Kapillaren (Kap);
lockeres Mesenchym in der Umgebung.

Verg.: 3a 320-fach, 3b 320-fach.

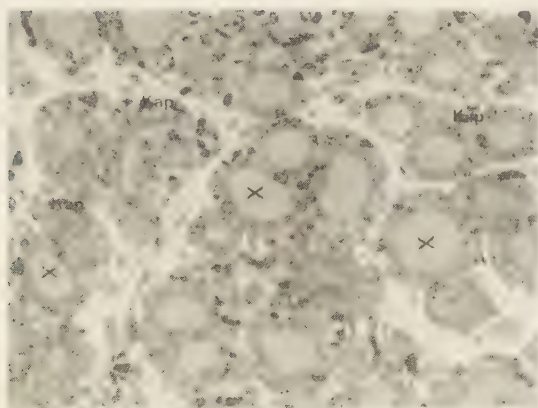
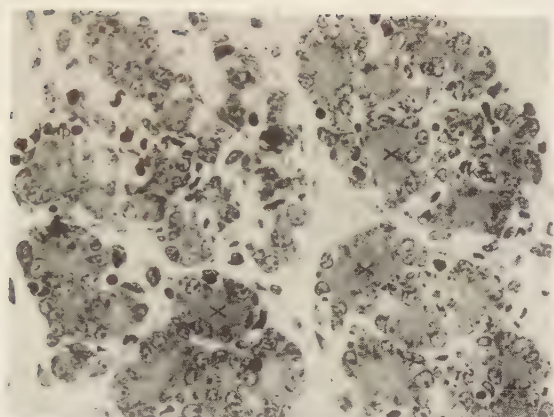


Abb.: E₁

Schilddrüsenanlage 15. Tag.

Dicht gelagerte Komplexe undifferenzierter Epithelien. Große euchromatische Kerne (K), vereinzelt mit Nukleolen (Nu). Reichlich Ribosomen (Ri) im Cytoplasma, wenig Membranen des Endoplasmatischen Retikulums. Abgrenzung gegen das lockere Mesenchym durch eine dünne diskontinuierliche Basalmembran (Bm).
EM - Vergr.: 4800-fach.

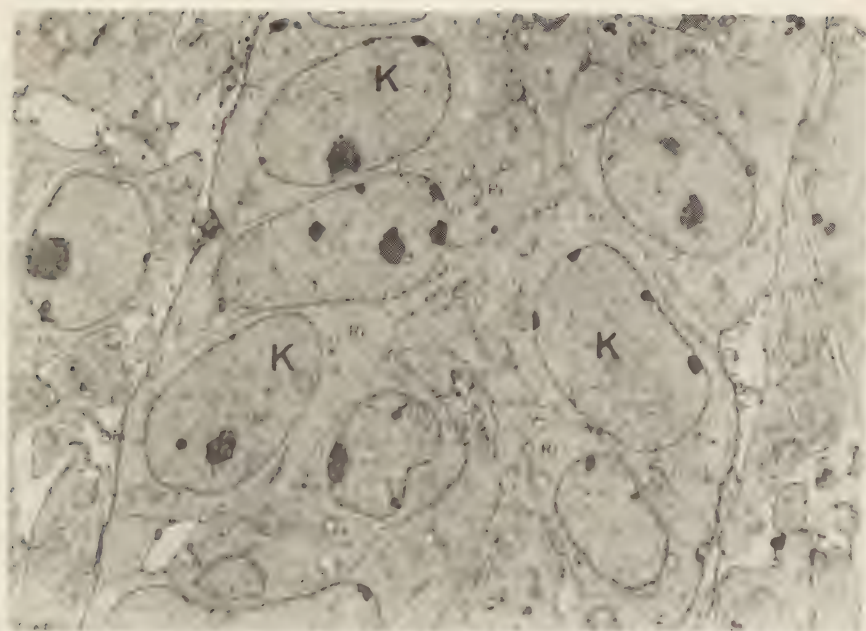


Abb.: E₂

Schilddrüsenanlage 15. Tag.

Große, dicht gelagerte undifferenzierte Epithelzellen. Im Karyoplasma wenig kernwandständiges Heterochromatin (He) und unterschiedlich dichtes nukleäres Material. Neben zahlreichen Ribosomen (Ri), zum Teil zu Polysomen (Po) aggregiert, unterschiedlich viel glattes endoplasmatisches Retikulum (ER) und Interzellularräume (Ir), diskontinuierlich angeordnete Basalmembran als Abgrenzung gegen das von weiten Interzellularräumen durchsetzte Bindegewebe.

EM - Vergr.: 13000-fach.

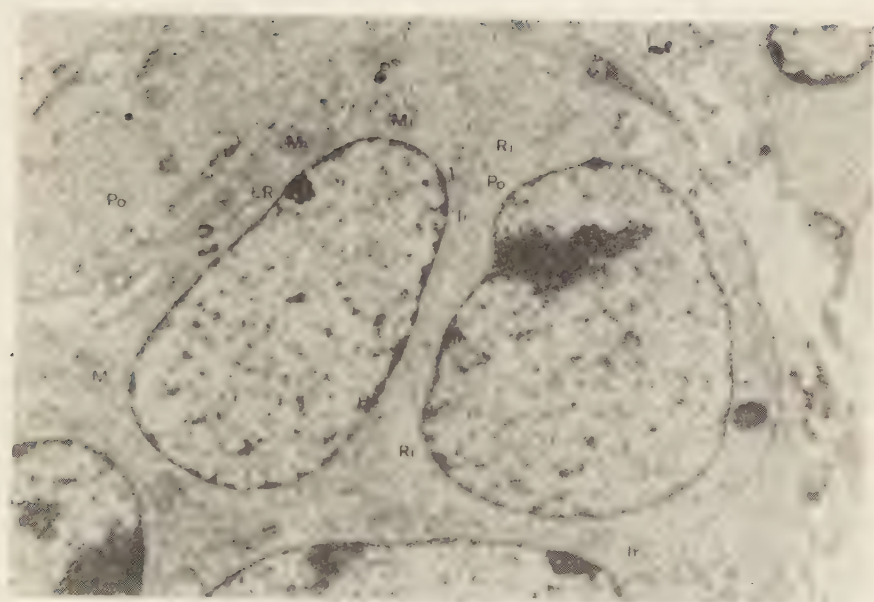


Abb.: E_{3a}

Schilddrüsenanlage am 15. Tag.

Follikel­epithel­zelle in Mitose mit Teilen (x)
der Doppellamelle der Kernmembran.

EM - Vergr.: 16500-fach.

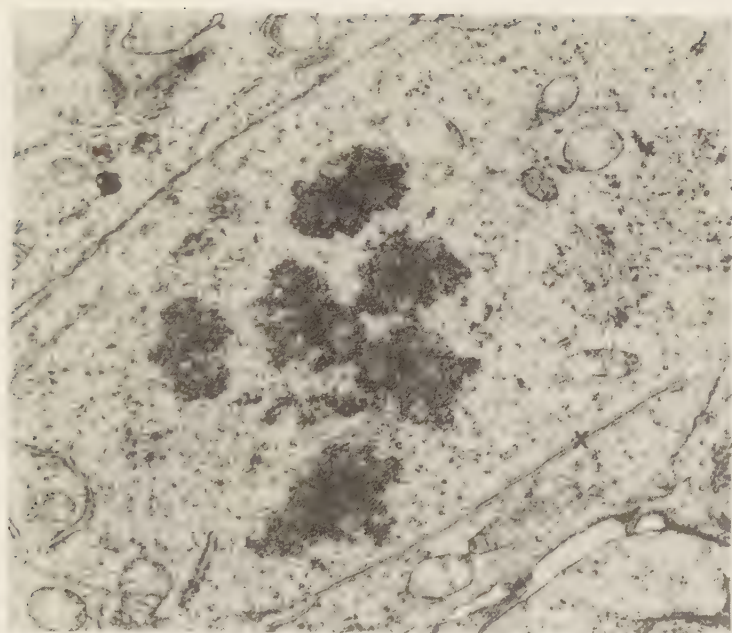


Abb.: E_{3b}

Schilddrüsenanlage 15. Tag.

Zahlreiche Kernporen (P) in der Doppel-
lamelle des euchromatischen Kerns. Im
Cytoplasma zahlreiche Polysomen (Po).
Außen der Zellmembran anliegend Basal-
membranmaterial und in weiterer Entfer-
nung ungeordnet verlaufende Kollagen-
fibrillen in der Nähe eines Fibroblasten-
fortsatzes (x).

EM - Vergr.: 35200-fach.

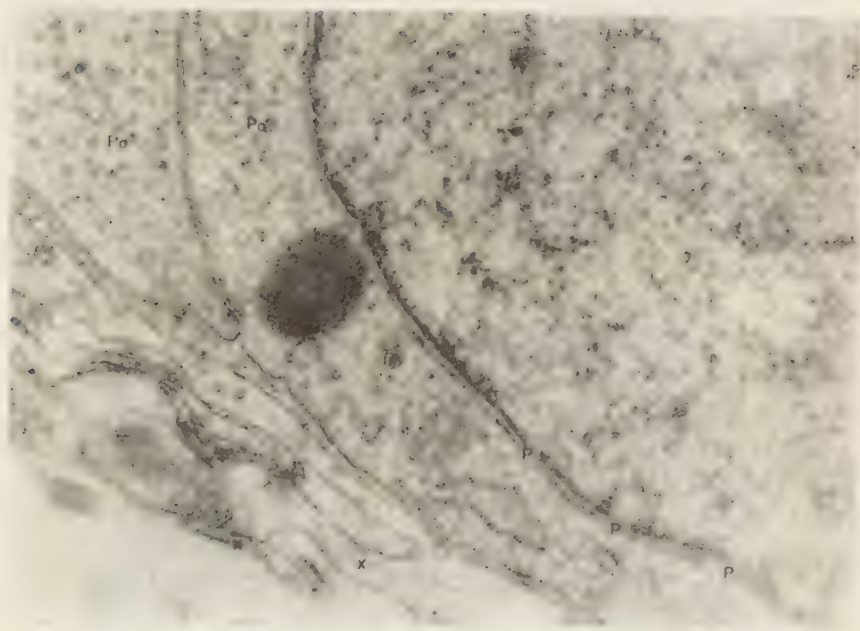


Abb.: E₄

Schilddrüsenanlage 16. Tag.

Beginnende spindelförmige Erweiterungen (E) der Interzellularräume zwischen den noch undifferenzierten Epithelzellen.

EM - Vergr.: 11000-fach.

Abb.: E₅

Schilddrüsenanlage 16. Tag.

Unregelmäßiges Relief erweiterter Interzellularräume infolge zahlreicher Mikrovilli (Mv). Dichte Zellkontakte in unmittelbarer Nähe der interzellulären Erweiterungen (x). Mitochondrien (Mi) etwas vergrößert mit spärlichen Cristae (Cr) und wenig intercristärer Matrix.

EM - Vergr.: 16000-fach.

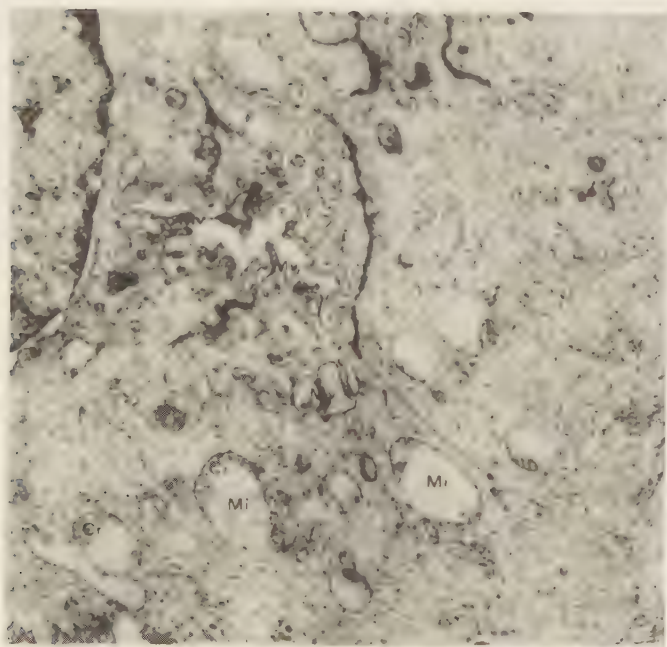
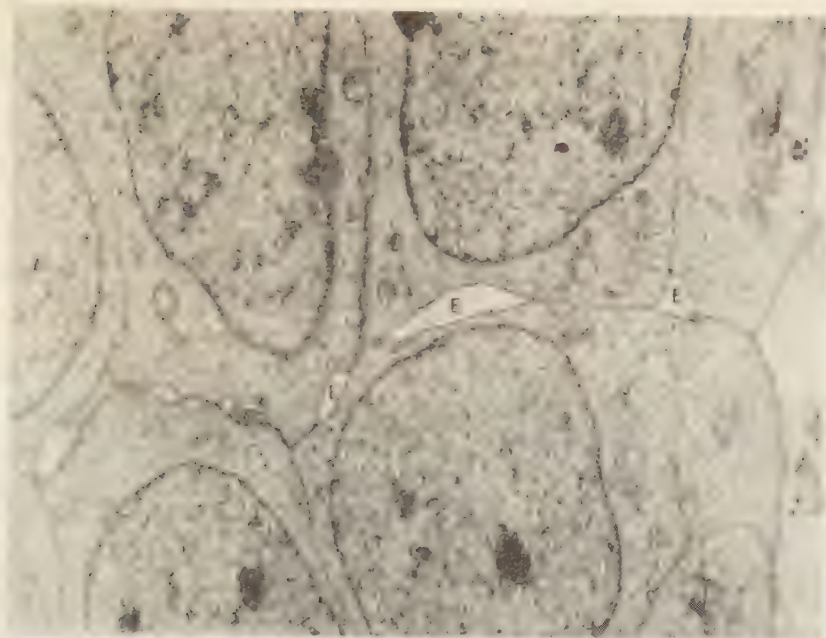


Abb.: E₆

Schilddrüsenanlage 17. Tag.

Komplex von Follikelepithelzellen mit zentraler kleiner Lumenbildung (Lu). Im Lumen quergetroffene Zellfortsätze (Mikrovilli). Abgrenzung gegen das etwas verdichtete Bindegewebe durch basalmembranartiges Material (Bm). Enger Kontakt des Komplexes zu Kapillaren (Kap).

EM - Vergr.: 4200-fach.

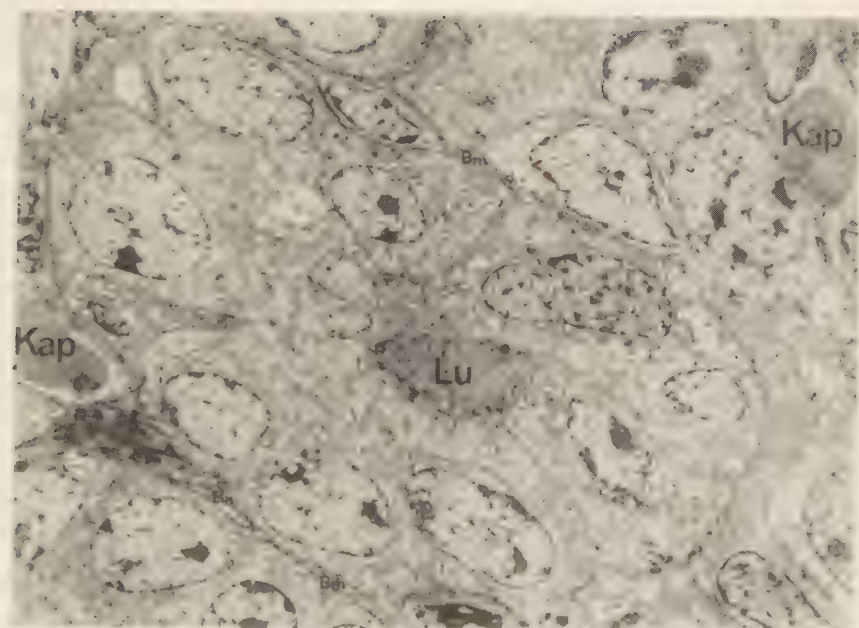


Abb.: E₇

Schilddrüsenanlage 17. Tag.

Zahlreiche Desmosomen (D) im Bereich des apikalen Zellpols der Epithelien. Im Cytoplasma neben Polysomen (Po), Ergastoplasmalamellen (Erg), teils optisch leere und teils mit wenig elektronendichter granulärer Substanz gefüllte Vesikel (V). Zunahme der heterochromatischen Areale (H) an der inneren Kernwand.

EM - Vergr.: 21000-fach.

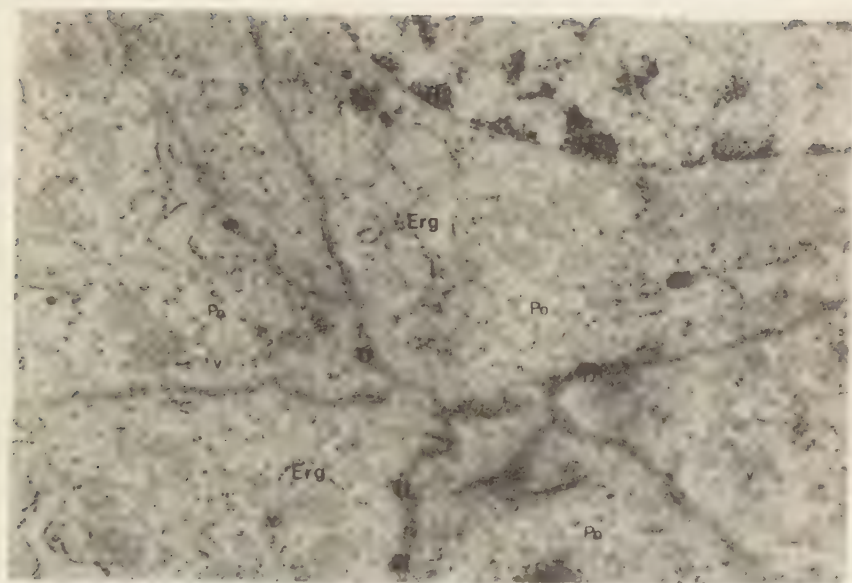


Abb.: E₈

Schilddrüsenanlage 18. Tag.

Polare Ausrichtung der Follikelepithelien.

Im apikalen Pol zahlreiche Mikrovilli (Mv)
und Vesikel (V) unterschiedlicher Größe.

Basal glatte Zellbegrenzung. Mitochondrien
(Mi) vergrößert und cristareich (Cr.).

Schmaler Interzellularspalt (Is) zwischen
Epithelzelle und Endothelzelle der Kapillare
(Kap) mit basalmembranartigem Material. In der
Kapillare ein Erythrozyt (Ery).

EM - Vergr.: 18000-fach.

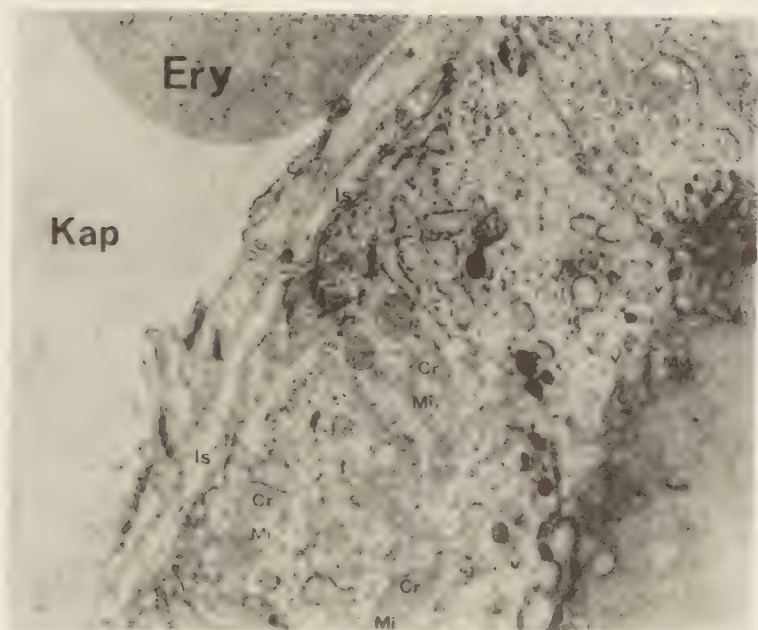


Abb.: E₉

Schilddrüsenanlage 18. Tag.

Follikelepithelzelle in Mitose.

EM - Vergr.: 15750-fach.

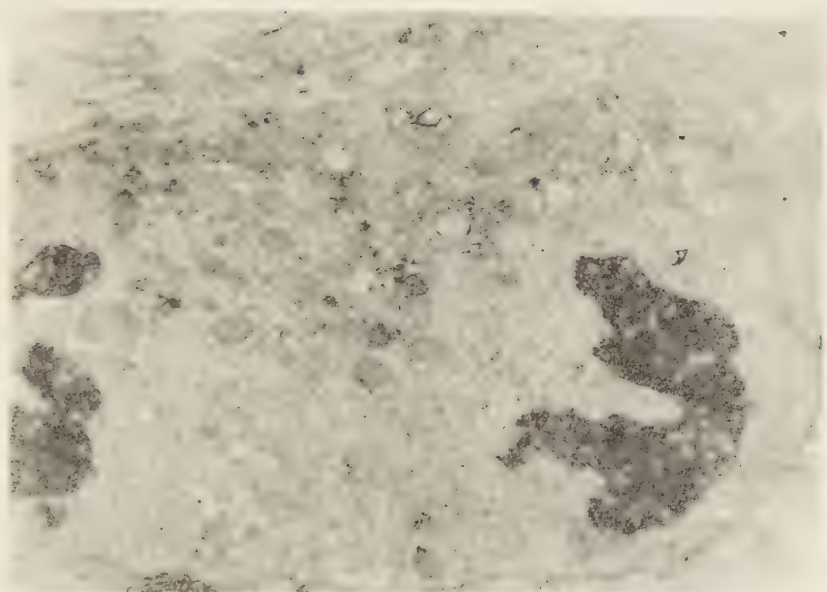


Abb.: E₁₀

Schilddrüse 19. Tag.

Ausdifferenzierte Follikelepithelzellen mit zahlreichen Ergastoplasmaschläuchen (Erg), zum Teil etwas erweitert und mit feingranulärem Material gefüllt. Außerdem unterschiedlich große Vesikel (V) mit zum Teil wenig elektronendichtem Material. Im basalen Pol häufiger kleine dichte Körperchen (dK).
EM - Vergr.: 13200-fach.

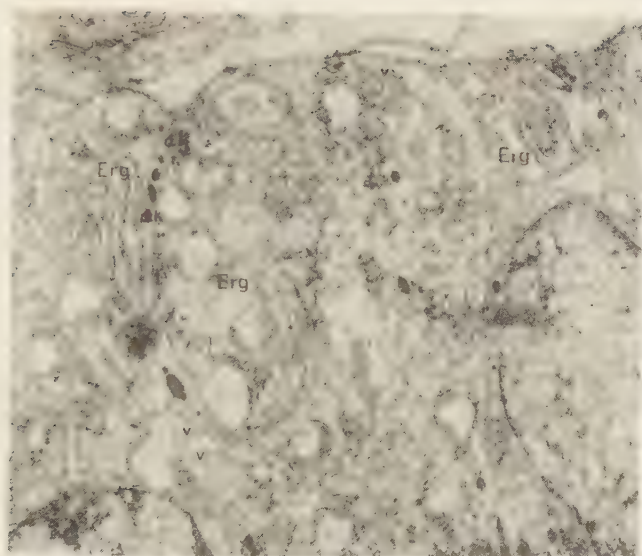


Abb.: E₁₁

Schilddrüse 3. Tag post partum.

Kapillare (Kap) mit Endothelzelle (Ez) in unmittelbarer Umgebung des basalen Zellpols (bZ). Schmäler Interzellularraum (Ir) mit wenig basalmembranartigem Material. Endothelzelle mit gelapptem Kern und dünnen, dachziegelartig überlappenden Fortsätzen (F).
EM - Vergr.: 25400-fach.

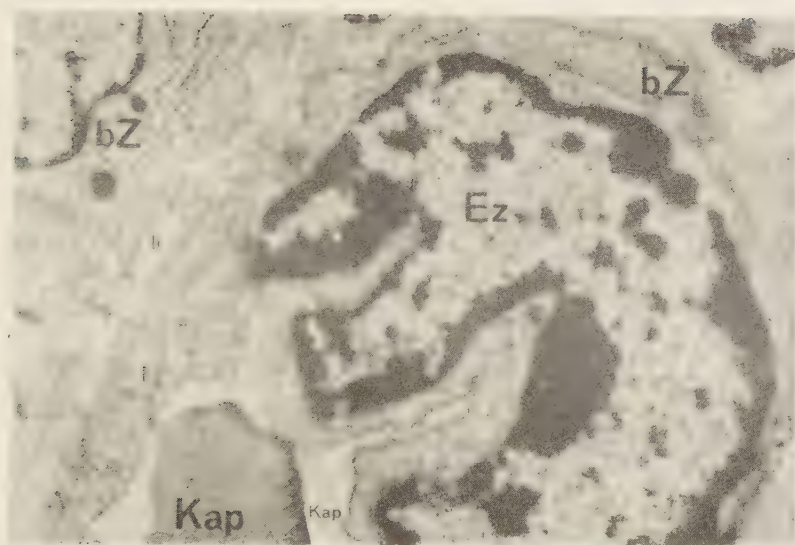


Abb.: E₁₂

Schilddrüse am 3. Tag post partum.

Voll ausdifferenzierte Follikelepithelzellen mit zahlreichen Ergastoplasmaschläuchen (Erg), kleinen, cristareichen Mitochondrien (Mi) und basal gelegenen dichten Körperchen (dK). In unmittelbarer Nähe eine Kapillare (Kap) mit auffallend dünnen, porenhaltigen Epithelzellfortsätzen und einem Erythrozyt (Ery).

EM - Vergr.: 14300-fach.

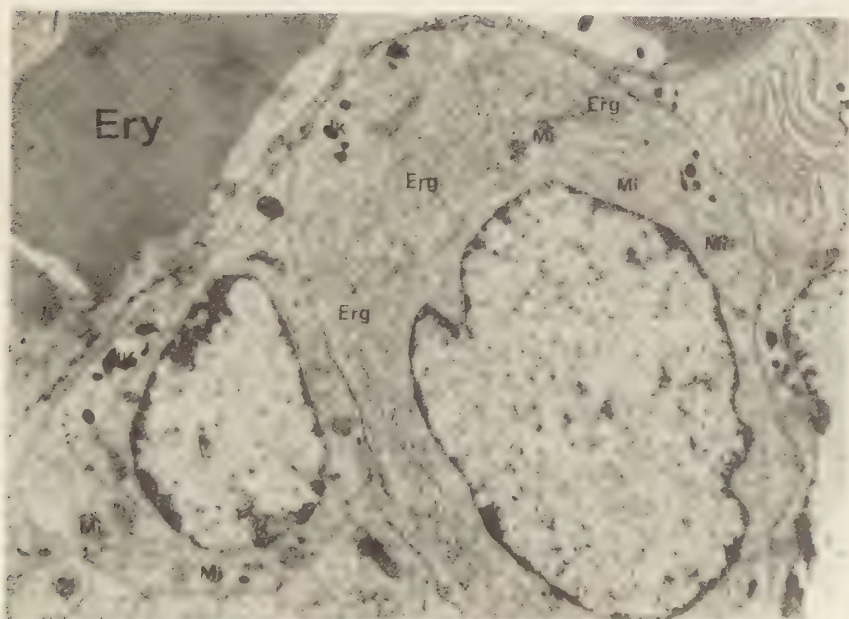
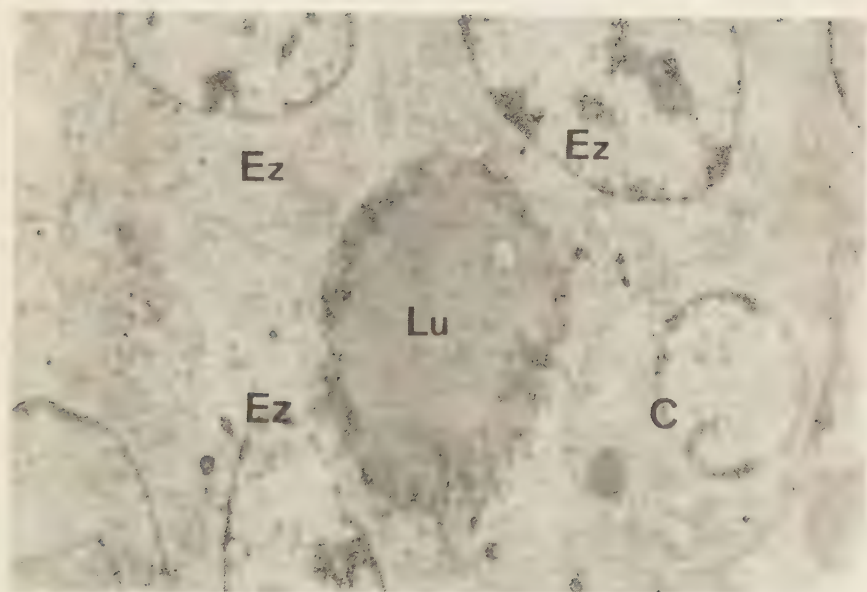


Abb.: E13

Schilddrüse am 19. Tag.

Ausdifferenzierte Follikelepithelzellen (Ez) ein Lumen (Lu) begrenzend. Perikapillär wahrscheinlich eine parafollikuläre Zelle (C) mit cytoplasmatischen und nukleären Strukturunterschieden gegenüber den anderen Follikelepithelzellen.

EM - Vergr.: 11250-fach.



Mein Lebenslauf

Ich, Klaus Kohl, wurde am 29. September 1944 in Winkel im Rheingau als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Philipp Kohl und seiner Ehefrau Henriette als erstes von fünf Kindern geboren.

Vom April 1951 bis zum März 1955 besuchte ich die Volksschule in Winkel, anschließend bis März 1964 das Rheingaugymnasium Geisenheim, wo ich in der Oberstufe dem neusprachlichen Zweig mit den Fächern Deutsch, Englisch, Latein und Französisch angehörte. Nach dem Abitur wurde ich vom April 1964 bis zum März 1965 zum verkürzten Wehrdienst eingezogen.

Mein Medizinstudium begann ich mit dem Sommersemester 1965 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich die naturwissenschaftliche und die ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach dem 1. klinischen Semester wechselte ich zur Freien Universität Berlin über, wo ich am 13. 8. 1971 das Staatsexamen in Medizin mit der Note gut bestand.

Seit dem 1. 9. 1971 arbeite ich als Medizinalassistent in der II. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Spandau Nord.

Seit dem 13. 3. 1968 bin ich mit der englischen Krankenschwester Carole Duggan verheiratet.

